



УДК 615.41:577.15

## КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ СОСТАВОВ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ ТАБЛЕТОК

**Ю.В. КАРБОВСКАЯ  
Е.В. ФЛИСЮК**

*Санкт-Петербургская  
государственная химико-  
фармацевтическая академия*

*e-mail: julchicko1@yandex.ru*

В статье на основании анализа данных литературы предложен алгоритм разработки составов пленочных покрытий в псевдооживленном слое с учетом оценки влияния качества покрытия на высвобождение действующих веществ из таблеток, позволяющий на основе изучения свойств таблеток-ядер, физико-химических свойств пленкообразующих композиций и пленок на их основе, адгезии пленок и технологии их нанесения получить качественное покрытие, обеспечивающее необходимое высвобождение действующих веществ из таблеток. Согласно предложенному алгоритму был разработан состав пленочного защитного покрытия на таблетки ранитидина, 0,15 г на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (Спектрабленд защитный).

Ключевые слова: защитное пленочное покрытие, таблетки, ранитидин, Спектрабленд защитный, алгоритм разработки покрытия.

В настоящее время невозможно представить профилактику и терапию большинства заболеваний без таблетированных лекарственных препаратов. Их технология постоянно развивается и совершенствуется. Благодаря введению специальных компонентов (вспомогательных веществ) и применению определенных технологических приемов таблетки из традиционно оральных, растворяющихся преимущественно в желудке, теперь могут быть кишечнорастворимыми, с быстрым или, наоборот, пролонгированным действием, растворяющимися в заданном отделе желудочно-кишечного тракта. Для обеспечения этих свойств широко используются пленочные оболочки, наносимые на поверхность таблеточных ядер.

Проведенный нами анализ показал, что в настоящее время в нашей стране и за рубежом проводятся исследования по разработке новых составов пленочных покрытий для таблеток с целью расширения их ассортимента и улучшения качества. Ведущими фирмами-производителями пленкообразующих комбинаций являются фирма «Colorcon» (США), выпускающая системы пленочных покрытий под торговыми наименованиями Surelease, Sureteric, Acryl-eze; фирма «BASF» (Германия), производящая пленкообразующие вещества под торговым названием Kollidon различных марок CL, VA, SR, на основе ПВП, а также кишечнорастворимые покрытия – Kollicoat MAE 30DP и Kollicoat MAE 100P; фирма Warner Jenkinson Europe, поставляющая на фармацевтический рынок системы пленочных покрытий на основе гидратированных форм гидроксипропилметилцеллюлозы; фирма «Evonik industries» (Германия), выпускающая пленкообразователи на основе полиметакрилатов различных торговых марок Eudragit L, S, FS, RL, RS, E, NE. Однако в зависимости от фармакологического действия, технологических свойств таблеток возникает необходимость изменения пленкообразующей композиции, введения в ее состав различных вспомогательных веществ (пластификаторов, эмульгаторов, пигментов и др.), что в свою очередь может оказывать влияние на профиль высвобождения действующих веществ из таблеток. Помимо этого, на биодоступность таблеток оказывает влияние и технология нанесения пленочных покрытий. Поэтому современные исследования в области разработок составов и технологии пленочных покрытий должны учитывать весь комплекс технологических факторов, влияющих на качество покрытия – свойства таблеток-ядер, пленкообразующих композиций и технологию их нанесения.

**Целью настоящего исследования** является разработка и обоснование алгоритма разработки составов пленочных покрытий в псевдооживленном слое с учетом оценки влияния качества покрытия на высвобождение действующих веществ из таблеток.



Процесс покрытия в аппарате псевдооживленного слоя – активный гидродинамический процесс, при котором под влиянием проходящего через него потока газа таблетки-ядра интенсивно перемещаются одна относительно другой, при этом происходит их взаимодействие с раствором для покрытия. Таким образом, к покрываемым таблеткам предъявляются определенные требования: они должны иметь двояковыпуклую поверхность, высокую механическую прочность и прочность на истирание, должны соответствовать НД по показателям качества, иметь определенную распадаемость и растворение. Кроме этого, при разработке технологии покрытия должны учитываться и такие показатели, как характер поверхности покрываемых таблеток, их смачиваемость и гигроскопичность.

Механизм образования пленки включает в себя несколько последовательных стадий: 1) образование капель пленкообразующего раствора; 2) нанесение капель покрываемого раствора на поверхность таблеток; 3) соударение, смачивание и слияние капель покрываемого раствора на поверхности таблетки; 4) последующее высушивание и адгезия пленки [4]. Причем размер капель зависит от свойств растворов полимеров. Образование капель большего размера, как правило, происходит при использовании растворов полимеров с высокой вязкостью, поверхностным натяжением и плотностью. Работы исследователей Schaefer и Banks [1, 6] показали, что физические свойства покрываемого раствора (плотность, вязкость, поверхностное натяжение) могут оказывать влияние на все стадии процесса покрытия, в особенности на распыление раствора и размер капель, смачивание и адгезии капель на поверхность таблетки. Кроме того, существуют исследования, которые подтверждают, что высвобождение действующих веществ из таблеток, покрытых оболочкой, зависит от некоторых свойств самих пленок (паропроницаемость и механическая прочность) [2]. Поверхностно-активные вещества и высокомолекулярные соединения в составе покрытия могут в значительной степени влиять и на свойства самих растворов для покрытия (поверхностное натяжение, плотность, вязкость).

Конструкция аппарата и технологический режим покрытия может влиять на качество покрытия таблеток. Ряд зарубежных исследователей [3, 5] определяют параметры, влияющие на качество покрытия в аппарате псевдооживленного слоя: температура в слое таблеток; относительная влажность; давление сжатого воздуха на распыл; объем оживающего воздуха; скорость подачи покрываемого агента; размер частиц пленкообразующего раствора; эффекты испарения жидкости на поверхности таблетки; время сушки; скорость движения таблеток в слое. Однако одними из основных параметров следует отметить расход воздуха на псевдооживление, давление сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, расход покрываемого раствора, температура слоя. Основываясь на вышеизложенном, нами был предложен алгоритм разработки составов пленочных покрытий на таблетки, позволяющий на основе изучения свойств таблеток-ядер, физико-химических свойств пленкообразующих композиций и пленок на их основе, адгезии пленок и технологии их нанесения получить качественное покрытие, обеспечивающее необходимое высвобождение действующих веществ из таблеток. В нем предложено рассматривать разработку технологии таблеток с пленочными оболочками как многостадийный последовательный процесс (рис. 1).

Он включает основные составляющие: изучение свойств таблеток-ядер; физико-химических свойств пленкообразующих композиций и пленок на их основе; исследование адгезии пленкообразующих композиций и таблеток-ядер, определение оптимальных технологических режимов нанесения оболочки.

Нами, согласно предложенному алгоритму, был разработан состав пленочного защитного покрытия на таблетки ранитидина, 0,15 г на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (Спектрабленд защитный).



Рис. 1. Алгоритм разработки пленочного покрытия

Анализ экспериментальных данных показал, что таблетки ранитидина, 0,15 г являются двояковыпуклыми с радиусом кривизны 1,1d, хорошая механическая прочность (10,0 кгс/м<sup>3</sup>) и прочность на истирание таблеток-ядер (99,8±0,1%) обеспечат им целостность в процессе покрытия и позволит выдержать нагрузки вследствие активного гидродинамического режима покрытия. Рассматриваемые таблетки являются гигроскопичными (рис. 2). Максимальный прирост массы наблюдали при относительной влажности воздуха 100% (11,8±0,5% в сутки).

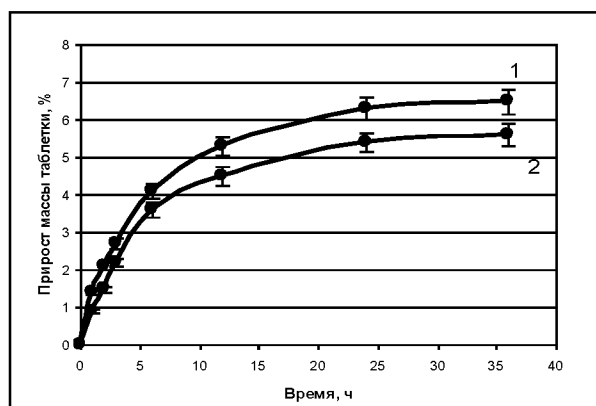


Рис. 2. Кривые сорбции влаги таблетками ранитидина, 0,15 г:  
1 – при относительной влажности 100%; 2 – при относительной влажности 75%

Изучение вязкости растворов пленкообразователей показал, что готовые композиции Спектрабленда защитного имеют высокую вязкость, так как в его состав добавлены пигменты и тальк, как оптимальные были выбраны концентрации в диапазоне 5-15%.

Изменение концентрации покрывающего раствора на основе всех пленкообразователей не оказывает заметного влияния на поверхностное натяжение растворов полимеров, причем значение поверхностного натяжения достаточно низкое при данных значениях концентраций. Это обусловлено тем, что в состав готовых композиции Спектрабленд защитный добавлены вспомогательные вещества (эмульгаторы), которые являются поверхностно-активными веществами, понижающими поверхностное натяжение. Анализ паропроницаемости пленок на основе полимеров показал, что увеличение содержания пластификатора ведет к увеличению значения паропропускной способности. Пленки, полученные из готовой композиции Спектрабленда защитного медленно пропускают влагу, что связано с добавками талька и TiO<sub>2</sub> в его состав, которые заполняют поры в пленке и препятствуют проникновению влаги.

Была изучена смачиваемость таблеток пленкообразующими растворами на основе готовой композиции Спектрабленд защитный (рис. 3).

Анализ результатов исследования смачиваемости таблеток-ядер и пленкообразующей композицией на основе Спектрабленда защитного показал, что с увеличением концентрации твердой фазы увеличивается и адгезия раствора к поверхности таблеток ранидина, хорошей смачиваемостью обладают растворы композиции в концентрации 10 и 15%, однако, увеличение содержания твердой фазы в дисперсии для покрытия может привести к дефектам покрытия (шероховатость поверхности, бугристость), кроме того может в значительной степени увеличить вязкость раствора. Поэтому для дальнейшего исследования было решено использовать Спектрабленд защитный в концентрации 10%.

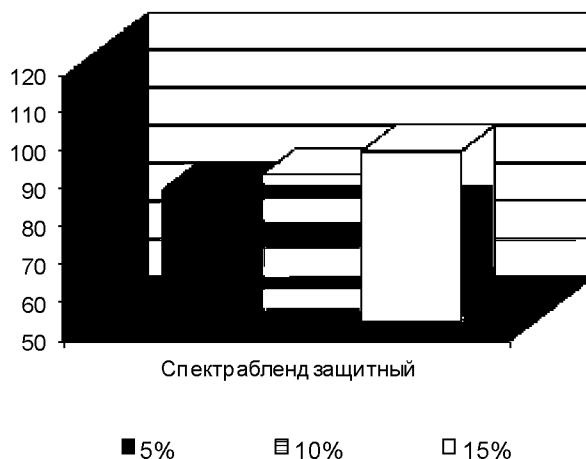


Рис. 3. Работа адгезии пленкообразующих растворов на основе Спектрабленда защитного в различной концентрации для таблеток ранидина, 0,15 г

Процесс нанесения покрытия также проводили в лабораторном аппарате псевдооживленного слоя фирмы «Aeromatic». Оценивали внешний вид (поверхность таблеток и однородность окраски), распадаемость, среднюю массу и отклонение в массе и растворение. По результатам весового анализа строили графики распределения таблеток по массе.

При покрытии таблеток ранидина пленкообразующим раствором Спектрабленда в концентрации 10% не было получено качественной оболочки (таблетки, покрытые раствором в этой концентрации, имели неоднородную поверхность). Для улучшения адгезии пленки по отношению к ядру таблетки было решено увеличить

концентрацию дисперсии (до 15%). Полученные таблетки имели ровную гладкую поверхность, низкую дисперсию распределения таблеток по массе (рис. 4).

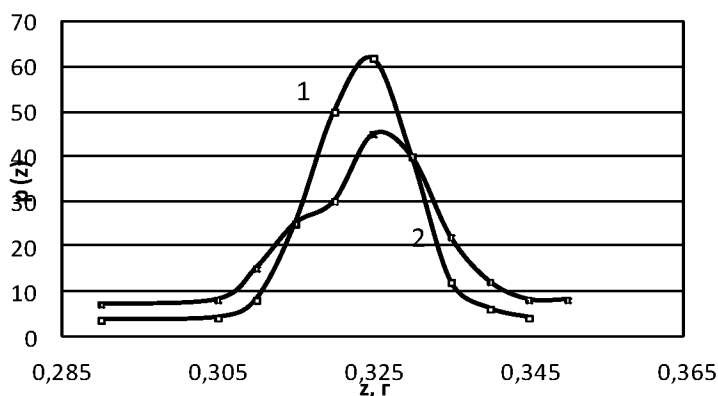


Рис. 4. Функция распределения таблеток с ранитидина, 0,15 г по массе, покрытых оболочками различного состава: 1 – Спектрабленд защитный 10%; 2 – Спектрабленд защитный 15%

Среди основных параметров, в большей степени влияющих на качество покрытия, следует отметить расход воздуха на псевдооживление, давление сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, расход покрывающего раствора, температура слоя.

Процесс нанесения покрытия проводили в аппарате псевдооживленного слоя, в котором варьировали эти параметры. Влияние каждого из указанных параметров исследовали при фиксированных значениях остальных. Оценивался внешний вид таблеток, равномерность покрытия и профили высвобождения действующих веществ из полученных таблеток разных серий.

Анализ результатов влияния расхода воздуха на равномерность покрытия показал, что увеличение расхода воздуха (от 100 м<sup>3</sup>/ч до 115 м<sup>3</sup>/ч) способствует более равномерному покрытию таблеток. Это связано с тем, что с повышением расхода воздуха на псевдооживление возрастает интенсивность движения таблеток в слое. Для таблеток ранитидина, 0,15 г, покрываемых новым составом оболочек, расход воздуха 115 м<sup>3</sup>/ч был выбран как оптимальный, так как обеспечивал наименьшую дисперсию таблеток по массе в пределах одной серии и наименьший разброс значений количественного определения высвобождения действующих веществ из таблеток.

Анализ результатов исследования влияния расхода покрывающего раствора на равномерность покрытия показал, что с понижением расхода покрывающего раствора равномерность покрытия возрастает. Это объясняется тем, что при увеличении расхода пленкообразующего раствора ухудшается перемешивание таблеток в слое, таблетки могут слипаться. Основываясь на данных изучения равномерности покрытия и высвобождения действующих веществ, был выбран оптимальный расход покрывающего раствора для таблеток ранитидина, 0,15 г, – 0,12 л/ч.

С увеличением давления сжатого воздуха равномерность покрытия таблеток увеличивается. Это связано с тем, что при повышении давления увеличивается дисперсность распыла, увеличивается поверхность контакта фаз. Средняя масса покрытых таблеток при этом уменьшается, так как увеличивается испарение капель раствора полимера. А с увеличением средней массы покрытия снижается и скорость высвобождения действующих веществ из таблеток, покрытых оболочкой (рис. 5).

Ведение процесса покрытия при давлении сжатого воздуха на распыл 0,2 МПа позволяет обеспечить достаточную среднюю массу покрытия и необходимое высвобождение действующих веществ из таблеток ранитидина, 0,15 г.

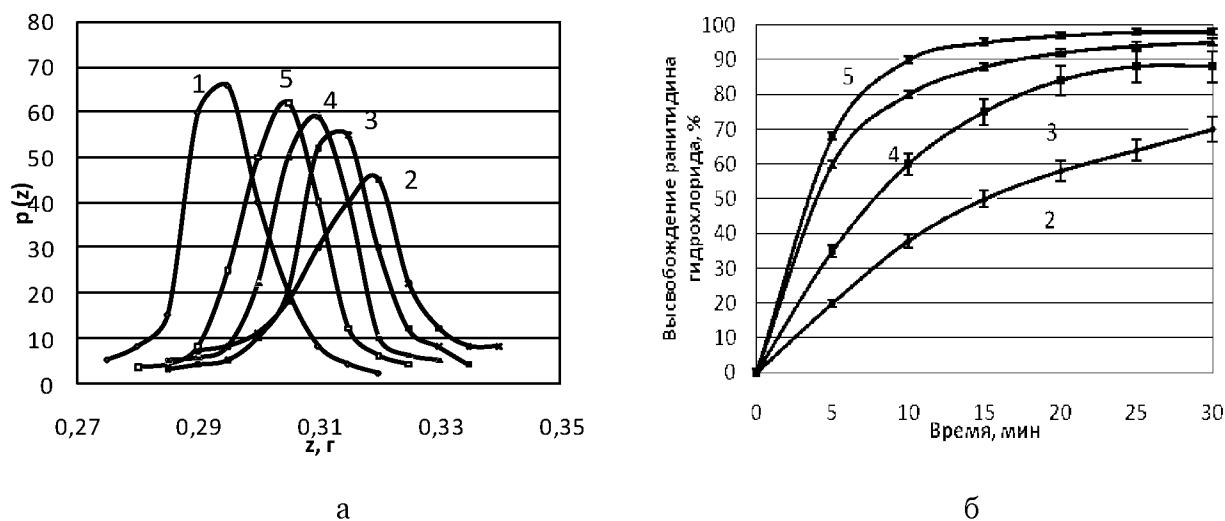


Рис. 5. Функция распределения таблеток ранитидина, 0,15 г, покрытых оболочкой на основе Спектрабленда защитного, по массе разных серий, полученных при разном давлении сжатого воздуха (рис. а) и профили высвобождения ранитидина гидрохлорида из таблеток разных серий (рис. б): 1 – без покрытия; 2 – серия 1 – при давлении сжатого воздуха 0,1 МПа; 3 – серия 2 – 0,2 МПа; 4 – серия 3 – 0,3 МПа; 5 – серия 4 – 0,4 МПа

Таким образом, предложенный алгоритм разработки составов пленочных покрытий на таблетки позволяет на основе изучения свойств таблеток-ядер, физико-химических свойств пленкообразующих композиций и пленок на их основе, адгезии пленок и технологии их нанесения получить качественное покрытие, которое в свою очередь обеспечивает необходимое высвобождение действующих веществ из таблеток. По предложенному алгоритму был разработан состав пленочного защитного покрытия на таблетки ранитидина, 0,15 г на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (Спектрабленд защитный), а также подобран оптимальный режим покрытия пленочной оболочки выбранного состава в аппарате псевдооживленного слоя.

### Литература

1. Banks, M. Studies on the fluidized bed granulation process / M. Banks // Ph. D. Thesis, De Montfort University, Leicester, 1981.
2. Felton, L.A. Characterization of coating systems / L.A. Felton // PharmSciTech. – 2007. – 8(4) – P. 112.
3. Frisbee, S. Processing factors that influence in vitro performance of film coated drug delivery systems / S. Frisbee, K. A. Mehta, J. W. McGinity // Drug delivery technology. – 2002. – V. 2. – № 1. – P. 35-40.
4. Kibbe, A.H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed. / A.H. Kibbe // American Pharmaceutical Association: Washington, DC. – 2000. – P 401.
5. Parametries of the tablet coating process in fluidized bed / техническая информация компании GEA, 2007.
6. Schaefer, T. Control of fluidized bed granulation II. Estimation of droplet size of atomized binder solutions / T. Schaefer // Archiv for Pharmaci and Chemi Scientific edition V. 5. – P. 178-193.



## COMPLEX APPROACH TO DESIGN OF FORMULATIONS OF FILM COATING OF TABLETS

**Y.V. KARBOVSKAYA**  
**E.V. FLISSIYUK**

*St.-Petersburg State  
Chemical-Pharmaceutical  
Academy*

*e-mail: julchick01@yandex.ru*

In the review the based on an analysis of literature data has been proposed the algorithm for design formulations of film coating in a fluidized bed, taking into account the quality of covering and the release of the active ingredients from the tablets. This algorithm allows to study the properties of core tablets, physico-chemical properties of the film-forming compositions and films based on them, adhesion of the films and their application of technology to obtain high-quality coating providing the necessary release of the active ingredients from the tablets. Under the proposed algorithm has been developed protective film coating on the tablets of ranitidine, 0.15 g, based on hydroxypropyl methylcellulose (Spektrablend protection).

Key words: a protective film coating, tablets, ranitidine, Spektrablend protective, algorithm for design the coating