

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛІВКОУТВОРЮВАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕТИЛЦЕЛЮЛОЗИ МАРКИ METOLOSE SM 15 ПРИ НАНЕСЕННІ ОБОЛОНКИ НА ТАБЛЕТКИ В УМОВАХ ПСЕВДОЗРІДЖЕНОГО ШАРУ

© М. Б. Демчук, Т. А. Groшовий, М. М. Пляшко

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: проведено дослідження плівкоутворювальних властивостей метилцелюлози марки Metolose SM 15 при нанесенні оболонки на модельні таблетки-ядра з екстрактом валеріани в умовах псевдозрідженого шару. Вивчено вплив концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-технологічні властивості покритих таблеток.

Ключові слова: метилцелюлоза марки Metolose SM 15, полімерна оболонка, модельні таблетки на основі екстракту валеріани, псевдозріджений шар.

Вступ. Нанесення оболонки на тверді дозовані лікарські форми – один з найважливіших процесів фармацевтичної технології, який за останні десятиріччя набув значного прогресу як щодо обладнання, так і матеріалів, які для цього використовують. Одним із найбільш надійних і ефективних вважають плівкове покриття таблеток 1, 2.

Плівкове покриття – тонка оболонка, що утворюється на таблетці після висихання нанесеного розчину полімера. Плівкоутворювачі подають на тверді дозовані форми у вигляді органічних розчинів, водних полімерних дисперсій, мікронізованих порошків. Спосіб формування плівки з органічного розчину полімера не є складний, однак використання таких розчинників робить цей процес менш доступним. Плівкове покриття на основі водних розчинів відзначається меншою собівартістю (розчинника, обладнання для регенерації та утилізації розчинника), більшою безпечністю процесу виробництва і відсутністю необхідності додаткової обробки для видалення залишкової кількості розчинників 1, 3.

Для нанесення водорозчинного покриття на поверхню таблеток застосовують розчини різних плівкоутворювачів: гідроксипропілметил-целюлози, метилцелюлози (МЦ), полівінілового спирту та ін.

Дослідження із вивчення процесу покриття таблеток розчинами МЦ тривають довго. При створенні перших вітчизняних лікарських препаратів із захисною оболонкою (рибоксин та ін.) використовували водні розчини МЦ. Однак використання високомолекулярних зразків МЦ в умовах псевдозрідженого шару часто призводило до сповільнення часу розпадання покритих

таблеток. Враховуючи результати термогравіметричного і рентгеноструктурного аналізів, встановлено, що МЦ при нагріванні переходить із аморфного стану в кристалічний. Поверхня плівки – прилягаючі один до одного кристалічні блоки, що, ймовірно, є причиною погіршення розпадання покритих таблеток [4].

Проведені дослідження із нанесення плівкового покриття на гранули розчинами МЦ низької в'язкості (4мПа/с) показали, що вивільнення активного інгредієнта з гранул, покритих МЦ, наближалися до часу його вивільнення із ядра. Це підтверджує можливість використання МЦ низької в'язкості для утворення плівки у водному середовищі [5].

Компанія Shin-Etsu Chemical Co. Ltd представляє на фармацевтичному ринку допоміжних речовин водорозчинні ефіри целюлози, зокрема метилцелюлози під торговою маркою «Metolose» 3.

Мета дослідження – вивчити плівкоутворювальні властивості метилцелюлози марки Metolose SM 15 в умовах псевдозрідженого шару при нанесенні захисної оболонки на модельні таблетки-ядра з екстрактом валеріани.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження були таблетки з екстрактом валеріани, покриті полімерною оболонкою на основі Metolose SM 15. Модельні таблетки-ядра завдяки допоміжним речовинам характеризуються водонепроникністю ядра, що сприяє нанесенню полімерної оболонки. З іншого боку, ексципієнти, що формують ядро, практично не впливають на час розпадання нанесеної оболонки, тобто плівка повинна розпадатися без набухаючої дії компонентів ядра.

Дослідження передбачало вивчення впливу концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-технологічні показники покритих таблеток. В дослідження не вклю-

чали вивчення пігментів, пластифікаторів, барвників тощо, оскільки вони можуть суттєво впливати на процес плівкоутворення. Фактори та їх рівні, які вивчали в процесі експериментальних досліджень, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Кількісні фактори та їх рівні, які вивчали при покритті таблеток з екстрактом валеріани, полімерною оболонкою на основі Metolose SM 15

Фактор	Рівень фактора				
	нижня зіркова точка «-α»	нижній «-1»	основний «0»	верхній «+1»	верхня зіркова точка «+α»
x ₁ – концентрація розчину Metolose SM 15, %	1,66	2	2,5	3	3,34
x ₂ – маса полімера, г/300 г таблеток	5,64	7	9	11	12,36
x ₃ – температура повітря під газорозподільною решіткою, °С	71,6	75	80	85	88,5

Для вивчення трьох кількісних факторів, кожний з яких брали на п'яти рівнях, використовували симетричний композиційний план другого порядку 6.

Процес покриття модельних таблеток-ядер проводили в установці псевдозрідженого шару, яку попередньо прогрівали до необхідної температури. Подачу плівкоутворюючого розчину проводили таким чином, щоб забезпечити рівномірність циркуляції таблеток-ядер. Встановлено, що швидкість зрошення таблеток розчином Metolose SM 15 повинна були в межах 6,5-

7,5 мл/хв на 300 г таблеток. При зменшенні швидкості подачі плівкоутворюючого розчину полімерна плівка інтенсивно стирається, можуть з'являтися мікротріщини, особливо при температурі повітря під газорозподільною решіткою 80 °С і вище. При температурі повітря у камері 75 °С і нижче та швидкості подачі плівкоутворюючого розчину 8,0 мл/хв існує ймовірність склеювання таблеток-ядер.

Матриця планування експерименту та результати дослідження покритих таблеток екстракту валеріани наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження таблеток на основі екстракту валеріани, покритих плівковою оболонкою

№ серії	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄
1	+	+	+	4	2,32	79,0	14,2
2	-	+	+	3	2,98	61,0	17,5
3	+	-	+	4	2,18	62,0	12,1
4	-	-	+	5	3,07	56,5	14,3
5	+	+	-	5	2,65	81,6	12,3
6	-	+	-	2	2,50	70,8	13,5
7	+	-	-	5	2,88	69,0	9,5
8	-	-	-	4	2,74	64,5	10,5
9	+α	0	0	5	3,31	83,3	11,5
10	-α	0	0	2	2,53	68,5	15,5
11	0	+α	0	5	2,55	83,0	18,0
12	0	-α	0	4	2,31	57,8	9,5
13	0	0	+α	4	2,96	61,0	18,1
14	0	0	-α	3	2,72	63,5	10,5
15	0	0	0	5	2,44	73,2	12,5
16	0	0	0	4	2,36	70,3	11,5
17	0	0	0	4	2,46	72,5	12,0
18	0	0	0	5	2,26	75,4	11,0
19	0	0	0	5	2,36	75,2	10,3
20	0	0	0	5	2,44	72,3	11,3

Примітки: y₁ – якість плівки покритих таблеток, бал; y₂ – однорідність маси таблеток, покритих оболонкою, %; y₃ – стійкість таблеток до роздавлювання, Н; y₄ – розпадання таблеток, покритих оболонкою, хв.

Результати й обговорення. Результати фармако-технологічних досліджень піддавалися регресійному аналізу. Таблетки на основі екстракту валеріани оцінювали з позиції якості нанесеної оболонки (y_1). Утворену плівку на поверхні таблеток оцінювали в „2” бали, якщо вона мала значні порушення цілісності, виїмки, „кратери” та інші пошкодження поверхні. Оцінку „3” бали отримували таблетки на основі екстракту валеріани з рівною поверхнею, але певними дефектами кромки. При утворенні на поверхні таблеток екстракту валеріани суцільної плівки з рівною поверхнею, без блиску, експерти виставляли „4” бали. Оцінку „5” отримували таблетки з рівномірно нанесеною блискучою оболонкою. Такі таблетки з позиції опису їх поверхні можна вважати відповідними тесту „Опис” [7].

Взаємозв'язок між вивченими факторами та якістю поверхні покритих таблеток з екстрактом валеріани можна описати рівнянням регресії:

$$y_1 = 4,65 + 0,66x_1 - 0,16x_2 + 0,12x_3 + 0,50x_1x_2 - 0,50x_1x_3 + 0,01x_2x_3 - 0,36x_1^2 - 0,01x_2^2 - 0,36x_3^2.$$

Із збільшенням концентрації розчину полімера від 1,66 до 3,0 % якість поверхні покритих таблеток екстракту валеріани покращується. При подальшому збільшенні концентрації до 3,36 % якість оболонки погіршується. Оптимальна якість нанесеного покриття досягалася при використанні 3 % розчину Metolose SM 15.

Найнижчі оцінки експерти виставили покритим таблеткам, реалізованим у дослідіх № 6 і № 10. Низька концентрація плівкоутворюючого розчину призводить до поганої адгезії плівки на поверхні таблеток.

Одним із важливих показників процесу утворення полімерної плівки на поверхні таблеток є її гомогенність, яку виражають через однорідність маси покритих таблеток (y_2). Взаємозв'язок між вивченими факторами і однорідністю маси покритих таблеток екстракту валеріани описується наступним рівнянням регресії:

$$y_2 = 2,38 + 0,004x_1 - 0,001x_2 + 0,013x_3 + 0,03x_1x_2 - 0,23x_1x_3 + 0,065x_2x_3 + 0,17x_1^2 - 0,003x_2^2 + 0,14x_3^2.$$

З рівняння регресії видно, що статистично значущими є коефіцієнт парної взаємодії x_1x_3 та квадратичні коефіцієнти факторів x_1 і x_3 . Відхилення від середньої маси непокритих таблеток складало $\pm 2,37$ %. Результати дослідження показали, що відхилення від середньої маси в 20-ти серіях дослідів складало від $\pm 2,18\%$ до $\pm 3,31\%$.

Процес плівкоутворення характеризує стійкість покритих таблеток до роздавлювання. Тобто, чим краще проходить адгезія плівки до поверхні таблеток, тим більша їх стійкість до роздавлювання. Взаємозв'язок між вивченими факторами та стійкістю до роздавлювання описується рівнянням регресії:

$$y_3 = 73,21 + 4,41x_1 + 6,68x_2 - 1,90x_3 + 2,73x_1x_2 + 1,41x_1x_3 + 0,56x_2x_3 + 0,79x_1^2 - 1,14x_2^2 - 4,33x_3^2$$

Після аналізу графічних однофакторних залежностей встановлено, що із збільшенням концентрації розчину Metolose SM 15 стійкість таблеток до роздавлювання підвищується. При стабілізації фактора x_2 на верхньому рівні, а фактора x_3 – на нижньому рівні, міцність покритих таблеток на основі екстракту валеріани збільшується від 63,2 до 88,1 Н.

Із збільшенням кількості метилцелюлози, яку використовували для покриття таблеток з екстрактом валеріани, їх міцність підвищується. Найсуттєвіше це проявляється у випадку, коли фактор x_1 вивчається на верхньому, а фактор x_3 – на нижньому рівнях.

Менший вплив на стійкість таблеток до роздавлювання проявляє фактор x_3 . Ця залежність описується параболічною кривою: із збільшенням температури повітря від 71,6 до 80 °С міцність покритих таблеток з екстрактом валеріани підвищується. При подальшому підвищенні температури повітря від 80 до 88 °С стійкість покритих таблеток до роздавлювання суттєво зменшується. При підвищенні температури повітря збільшується масообмін, еластичність плівки зменшується.

Взаємозв'язок між вивченими факторами і часом розпадання покритих оболонкою таблеток на основі екстракту валеріани описується наступним рівнянням регресії:

$$y_4 = 11,46 - 1,05x_1 + 1,85x_2 + 1,83x_3 - 0,16x_1x_2 - 0,41x_1x_3 - 0,06x_2x_3 + 0,51x_1^2 + 0,60x_2^2 + 0,80x_3^2.$$

Аналіз рівняння регресії показав статистичну значущість лінійних (x_1, x_2, x_3) та квадратичних коефіцієнтів. Із збільшенням концентрації розчину Metolose SM 15 від 1,66 % до 3 %, час розпадання покритих таблеток з екстрактом валеріани зменшується. При подальшому збільшенні концентрації розчину полімера від 3 до 3,34 % такого зменшення не відбувається. При збільшенні кількості Metolose SM 15 у складі плівкоутворюючого розчину та температури повітря під газорозподільною решіткою, час розпадання покритих таблеток екстракту валеріани сповільнюється.

Проведені дослідження показали, що водні розчини метилцелюлози Metolose SM 15 придатні для покриття таблеток оболонкою в умовах псевдозрідженого шару. У 9-ти серіях дослідів якість утвореної полімерної плівки експерти оцінили на «5». Однорідність маси покритих таблеток екстракту валеріани суттєво не відрізнялась від непокритих таблеток-ядер. Стійкість покритих таблеток до роздавлювання збільшувалась від 41 до 80 Н і більше. Час розпадання покритих полімерною оболонкою таб-

леток екстракту валеріани збільшувався від 9 до 18 хв, і для більшості серій таблеток становив – 13-14 хв. Тобто, полімерна плівка на основі Metolose SM 15 сповільнює час розпадан-ня покритих таблеток на 3–9 хв.

Висновки. 1. На основі проведених дослід-жень апробовано можливість використання вод-них розчинів низькомолекулярної метилцелю-

лози марки Metolose SM 15 для створення за-хисної оболонки на таблетках з рослинними екстрактами в умовах псевдозрідженого шару.

2. Вивчено вплив концентрації розчину і маси полімера Metolose SM 15, температури повітря під газорозподільною решіткою на фармако-тех-нологічні властивості таблеток з екстрактом ва-леріани, покритих полімерною оболонкою.

Література

1. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms / edited by James W. McGinity, Linda A. Felton. - 2008. – 3rd ed. – 510 p.
2. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев, С. А. Сизяков, Е. В. Блынская [и др.] // Фармация. – 2009. – № 8. – С. 45–49.
3. Технічна інформація компанії Shin-Etsu Chemical Co. Ltd <http://www.metolose.jp>
4. Демчук І. А. Вивчення властивостей метилцелюзо-ної плівки, що наноситься на таблетки в псевдозрідженому шарі / І.А. Демчук, Т.А. Groshoviy, Л.І. Кучеренко// Вісн. фармації – 2001. – N 3. – С.68-72.

5. Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi Application of extremely low viscosity methylcellulose (MC) for pellet film coating / Kokubo Hiroyasu, Obara Sakae, Nishiyama Yuichi // Chem. and Pharm. Bull. – 1998. – №11, т.46.- P.1803-1806.

6. Математичне планування експерименту при про-веденні наукових досліджень в фармації / [Т. А. Groshoviy, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін.]. – Тер-нопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприє-мство „Науково-експертний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛЕНКООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ МЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ МАРКИ METOLOSE SM 15 ПРИ НАНЕСЕНИИ ОБОЛОЧКИ НА ТАБЛЕТКИ В УСЛОВИЯХ ПСЕВДООЖИЖЕННОГО СЛОЯ

М. Б. Демчук, Т. А. Groshoviy, М. М. Pliashko

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Резюме: проведено исследование пленкообразовательных свойств метилцеллюлозы марки Metolose SM 15 при нанесении оболочки на модельные таблетки-ядра с экстрактом валерианы в условиях псевдоожигенного слоя. Изучено влияние концентрации раствора и массы полимера Metolose SM 15, температуры воздуха под газораспределительной решеткой на фармако-технологические свойства покрытых таблеток.

Ключевые слова: метилцеллюлоза марки Metolose SM 15, полимерная оболочка, модельные таблетки на основе экстракта валерианы, псевдоожигенный слой.

THE RESEARCH OF THE MEMBRANE FORMING PROPERTIES OF METHYLCELLULOSE GRADE METOLOSE SM 15 FOR FILMING ON THE TABLETS IN THE CONDITIONS OF THE PSEUDOFUIDIZED LAYER

M. B. Demchuk, T. A. Hroshovyi, M. M. Pliashko

Teropil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the research of the membrane forming properties of methylcellulose grade Metolose SM 15 for filming on the model core-tablets with valerians" extract in the conditions of the pseudofluidized layer was conducted. The influence of solution's concentration and polymer's mass of Metolose SM 15, air temperature under gas-distributing grate on farmaco-technological characteristics of coating tablets was studied.

Key words: methylcellulose grade Metolose SM 15, polymeric membrane, model core-tablets with valerians' extract, pseudofluidized layer.