



УДК: 615.014.6:615.453.6:615.015.4

## ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАНЕСЕНИЯ ПОКРЫТИЙ НА ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

**С.Н. ГУРЕЕВА**

*Публичное акционерное общество  
«Фармак», г. Киев*

*e-mail: g\_vosk@ukr.net*

В статье отражены фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы в условиях промышленного производства. Представлен аналитический обзор использования методов, технологических процессов, оборудования, а также инноваций в промышленном фармацевтическом производстве твердых лекарственных форм с нанесением оболочек.

Ключевые слова: методы нанесения покрытия на твердые лекарственные формы промышленного производства; скорость высвобождения; биологическая доступность, пролонгированное высвобождение, терапевтическая эффективность.

Покрытие твердых лекарственных форм – таблеток, капсул–оболочками имеет многофункциональное технологическое, физико-химическое и биофармацевтическое назначение: защита твердой лекарственной формы от воздействий внешней среды (света, влаги, кислорода и углекислоты воздуха); защита от неблагоприятных факторов при транспортировке (ударов, истирания, др.); корригирование неприятного вкуса, запаха, цвета и улучшение комплаэнса лекарственной формы; защита от окрашивающей способности лекарственных веществ; защита лекарственных веществ от воздействия желудочного сока; защита слизистой желудочно-кишечного тракта от раздражающего действия лекарственных веществ; моделированное высвобождение и достижение максимальной терапевтической эффективности путем всасывания лекарственных веществ в определенном отделе желудочно-кишечного тракта; предотвращение нарушений процессов пищеварения в желудке, возможных при нейтрализации желудочного сока лекарственными веществами основного характера; пролонгирование терапевтического действия лекарственных веществ; преодоление несовместимости различных веществ, находящихся в одной таблетке, путем введения их в состав многослойной оболочки или ядра, улучшение товарного вида и потребительских качеств твердых лекарственных форм [5, 7, 8].

Покрытия для твердых лекарственных форм в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на следующие группы: дражированные покрытия; прессованные (сухие) покрытия; пленочные покрытия.

Технологический процесс нанесения дражированных покрытий (в основном сахарных оболочек) применяется в фармацевтической практике с начала XX века. Основным назначением этих оболочек является защита таблеток от внешних воздействий, маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственного вещества, улучшение внешнего вида таблеток. Иногда в состав оболочек добавляют вещества, защищающие таблетку от воздействия желудочного сока. Такие покрытия сегодня используют в основном для витаминсодержащих, фермент содержащих препаратов и таблеток, которые действуют в полости рта. Создание дражированных оболочек осуществляется в дражировочных котлах или обдукторах, которые бывают трех форм: шарообразная, эллипсоидная и грушевидная. Наиболее распространена эллипсоидная форма, преимущества ее заключаются в возможности большей загрузки таблетками и создании большого давления на них. Кроме того, в котлах такого типа создаются оптимальные вращательные движения дражированных таблеток, ускоряющие и улучшающие условия нанесения оболочки. Форма котла, степень его загрузки, скорость вращения, наклон котла к горизонтали, а также площадь поверхности дражированных таблеток значительно влияют на качество покрытия. Оптимальная скорость котла – 18-20 об./мин., угол наклона котла к горизонтали – 30-45°, оптимальная загрузка – 25-30% от объема котла. Дражированная таблетка состоит из таблеточного ядра, содержащего лекарственное вещество и покрытия, содержащего комплекс вспомогательных веществ. Таблетка-ядро должна быть механически прочной. Это обусловлено тем, что на таблетку при дражировании действуют четыре фактора: суммарная масса таблеток, зависящая от величины загрузки котла (с увеличением загрузки и скорости вращения возрастает возможность разрушения таблеток); свободное падение таблеток с верхней точки вращающегося котла на нижнюю (эта сила прямо пропорциональна массе таблеток и высоте, с которой они падают); кинетическая энергия вращающихся таблеток в котле (таблетка не просто произвольно падает,



а создается вращательный момент, сила которого зависит от массы таблетки и скорости вращения котла); расклинивающий эффект жидкостей, применяемых при дражировании. Таблетки, подлежащие дражированию, не должны иметь плоскую форму, во избежание их возможного слипания. Для дражирования рекомендуются два типа таблеток: со средним овалом поверхности, глубина кривизны составляет около 15% диаметра, высота по центру – 25-30% диаметра ( $R=0,75d$ ); со стандартной кривизной поверхности (малый овал), глубина кривизны составляет 10% диаметра, высота по центру – не менее 25% диаметра таблетки ( $R=1,1d$ ). Стадии технологического процесса дражирования включают: обволакивание или грунтовка; наслаивание или накатка; сглаживание или полировка; глянецовка. Обволакивание или грунтовка состоит в том, что движущиеся таблетки в дражировочном котле увлажняют сахарным сиропом 64-70% концентрации и обсыпают пшеничной мукой или же смесью ее с магнезия карбонатом основным. После обсыпки таблетки вращаются 25-30 минут, после чего их сушат теплым воздухом (40-50°C) в течение последующих 30-40 минут. Операции увлажнения таблеток, обсыпки, свободного вращения и сушки повторяют 2-3 раза. Стадия обволакивания, если в этом есть необходимость, применяется для изоляции таблетки-ядра от проникновения влаги, особенно в первые моменты увлажнения таблеток. За стадией обволакивания следует стадия наслаивания или накатки. За стадией наслаивания идет стадия сглаживания или полировки, которую осуществляют с помощью сахарного сиропа с добавлением небольших количеств желатина (до 1%) и красителей. На этой стадии происходит удаление неровностей, шероховатостей. Последней стадией процесса дражирования является стадия глянецования, т.е. придания таблеткам блеска, хорошего товарного вида. Длительное время в фармацевтической технологии использовали сахарно-мучное дражирование, которое имеет ряд существенных недостатков: в процессе хранения в результате окислительных процессов и ферментативного расщепления белковых веществ образуются свободные органические кислоты с выделением газообразных веществ, что ведет к ухудшению физико-механических свойств, что приводит к растрескиванию покрытия. Также сахарно-мучное покрытие по консистенции не гомогенно и не имеет ровной однородной поверхности, что затрудняет возможность механизации и автоматизации технологического процесса, который также характеризуется трудоемкостью и длительностью во времени. В связи с этим используется альтернативный способ покрытия таблеток – суспензионный метод дражирования. Носителем суспензии является 70% сахарный сироп в смеси с поливинилпирролидоном (ПВП), который является высокомолекулярным соединением – пластификатором суспензионного покрытия. Аэросил (аморфная двуокись кремния), применяемый в суспензии, является ее стабилизатором. Механизм стабилизации заключается в том, что на поверхности частичек аэросила имеются силаноловые группы, которые с помощью водородных мостиков с водой образуют гель. Образовавшийся гель препятствует седиментации взвешенных частиц. Магнезия карбонат основной – наполнитель. Титана диоксид – краситель (пигмент).

Стадии суспензионного метода дражирования таблеток: нанесение на таблетки покрытия из неокрашенной суспензии; нанесение на таблетки покрытия из окрашенной суспензии или окрашенного сиропа; глянецование таблеток. Суспензионное дражирование таблеток осуществляют как в обычных дражировочных котлах, так и на автоматических линиях фирмы «Штенберг» (Германия). Технологический режим дражирования заключается в следующем: в дражировочный котел загружают таблетки-ядра в количестве 25-30% от объема котла, предварительно обкатанных и обеспыленных. Включают привод котла и на вращающиеся таблетки подают 2-2,5% суспензии методом полива или же разбрызгивания с помощью форсунки. Таблеткам дают «раскататься» в течение 4-5 минут. Угол наклона котла к горизонтали составляет 45°, скорость вращения его 20-25 об/мин. После чего таблетки сушат теплым воздухом 40-45° С в течение 3-4 минут. Операции подачи суспензии, обкатки и сушки повторяют многократно до получения определенной массы таблеток. Альтернативная технология нанесения суспензионного сахарного покрытия улучшила качество покрытых таблеток: а) снизился их средний вес; б) улучшен товарный вид; в) повысилась стабильность покрытых таблеток – срок годности препаратов увеличился с 1 года до 4 лет. Применение альтернативных технологий нанесения сахарной оболочки с использованием полимеров позволило модернизировать технологический процесс – нанесение дражированной оболочки [6].

Прессованные покрытия используют в технологии многослойных таблеток. Инновационными разработками в промышленной фармации являются создание и внедрение в производство интегрированных систем со сменными модулями для непрерывного технологического процесса: прессования таблетки-ядра и нанесения прессованного покрытия (разработки компании GeaPharmaSystems).

Пленочные покрытия являются самыми распространенными в технологии твердых лекарственных форм. Пленочное покрытие – это оболочка (0,05-0,2 мм), образующаяся на таблетке после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества.



При нанесении пленочных покрытий на таблетки применяют различные вспомогательные вещества. В фармацевтической практике применяют более 50 наименований пленкообразователей, которые условно можно разделить на следующие группы: адгезивы, обеспечивающие прилипание материалов покрытия к ядру и друг к другу (сахарный сироп, ПВП, КМЦ, МЦ, АФЦ, ОПМЦ, ЭЦ, ПЭГ, лактоза и др.); структурные вещества, создающие каркасы (сахар, магния оксид, кальция оксид, тальк, магния карбонат основной и др.); пластификаторы, которые придают покрытиям свойства пластичности (растительные масла, МЦ, ПВП, КМЦ, твины, триглицериды и др.); гидрофобизаторы, придающие покрытиям свойства влагостойкости (аэросил, шеллак, полиакриловые смолы, зеин); красители, служащие для улучшения внешнего вида или для обозначения терапевтической группы веществ: (тропеолин, тартразин, кислотный красный 2С, индигокармин и др.); корригенты, придающие покрытию приятный вкус (сахар, лимонная кислота, какао, ванилин и др.) [4, 8, 9].

Пленочные покрытия имеют следующие преимущества: возможность избирательной растворимости таблеток в желудке или в отделах кишечника; моделирование скорости адсорбции лекарственных веществ; возможность совмещения в одной лекарственной форме несовместимых лекарственных веществ; сохранение физических, химических и механических свойств ядер таблеток при нанесении пленочных покрытий; сохранение первоначальных геометрических параметров таблеток, их формы, маркировки, нанесение логотипов, фирменных обозначений; уменьшение массы пленочного покрытия по сравнению с дражированным; возможность автоматизации технологического процесса нанесения покрытия, интенсификации и оптимизации производства. В зависимости от растворимости, пленочные покрытия разделяют на следующие группы: а) водорастворимые покрытия; б) покрытия, растворимые в желудочном соке; в) кишечнорастворимые покрытия; г) нерастворимые покрытия, а также покрытия, которые используются как нанокаркас для целевой доставки активного фармакологического ингредиента [5, 7, 10].

Водорастворимые покрытия – это покрытия, растворимые в желудке, разрушаются в организме в течение 10–30 мин., улучшают внешний вид таблеток, корригируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений, предохраняют таблетки от воздействия влаги воздуха. Для нанесения водорастворимых пленочных покрытий часто используют полиэтиленоксид и поливинилпирролидон в виде 20–30% растворов в 50–90% этиловом или изопропиловом спирте, метилцеллюлозу и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы – в виде 4–7% водных растворов. Покрытия, растворимые в желудочном соке, представлены бензиламино- и диэтиламинобензилцеллюлозой, сахарозой, глюкозой, фруктозой, маннитом, винилпиридином, зеином и желатином [7, 8].

Кишечнорастворимые покрытия защищают лекарственное вещество, содержащееся в таблетке, от действия кислой реакции желудочного сока, предохраняют слизистую желудка от раздражающего действия лекарственных веществ, локализируют действие лекарственного вещества в кишечнике, обеспечивают пролонгированный эффект. Кишечнорастворимые покрытия обладают также более выраженным, чем у вышеперечисленных групп покрытий влагозащитным эффектом. Процесс растворения энтеросолюбивых оболочек в организме обусловлен воздействием на них комплекса ферментов и различных солюбилизующих веществ, содержащихся в кишечном соке. Для получения кишечнорастворимых покрытий в качестве пленкообразователей используются высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов с большим числом карбоксильных групп. Они диссоциируют в нейтральной или щелочной среде с образованием нерастворимых солей. Применяются природные вещества: шеллак, карнаубский воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт, а также синтетические продукты, стеариновую кислоту в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрина, моносукцинаты ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозы. Чаще всего для получения кишечнорастворимых покрытий используют ацетилфталилцеллюлозу как вещество, наиболее устойчивое к воздействию желудочного сока. Перечисленные пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этиловом, изопропиловом спирте, ацетоне или в смесях указанных растворителей. Для получения окрашенных оболочек в растворы добавляют пигменты и красители. Кишечнорастворимые покрытия выдерживают воздействия желудочного сока (2–4 часа и более), в кишечном же соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества в кишечнике [9, 10].

Основное назначение нерастворимых покрытий – защита таблетки от механического повреждения и от воздействия атмосферной влаги, устранение неприятного запаха и вкуса лекарственного вещества, пролонгирование его действия. К веществам, которые формируют такие покрытия, относят этилцеллюлозу, монолаурат полиэтилен сорбита, поверхностно-активные вещества и др.



Механизм высвобождения лекарственного вещества из таблеток с нерастворимыми оболочками заключается в следующем: после поступления таблетки в желудочно-кишечный тракт и под воздействием пищеварительных соков происходит набухание и растворение содержимого таблетки. В первом случае растворенные вещества диффундируют через пленку в обратном направлении – в сторону желудочно-кишечного тракта под влиянием разности концентраций, во втором – происходит разрыв оболочки за счет увеличения объема таблетки, после чего лекарственное вещество высвобождается обычным образом.

Технологический процесс покрытия таблеток-ядер пленками основан на обобщенном мировом опыте промышленной фармации, фармацевтических разработок оптимального состава модификаций пленочного покрытия, а также практического внедрения стандартных операционных процедур в производстве лекарственных средств [1, 3].

Передовой мировой опыт менеджмента производства и контроля качества лекарств подтверждает, что высокая сложность современных лекарственных систем, в том числе и составов пленочных покрытий, требует вовлечения в процесс их создания отдельных биофармацевтических исследований, так как покрытия могут усилить или снизить адсорбционную способность активных фармакологических субстанций [2].

Требования к пленкообразующим веществам: полная безвредность для организма; хорошая растворимость в воде или органических растворителях; оптимальные пленкообразующие свойства; химическая индифферентность; устойчивость при длительном хранении (сохранении прочности, эластичности и растворимости).

Способы нанесения пленочных покрытий: погружение в раствор пленкообразующего вещества; наплавление в дражировочном котле; получение покрытия во взвешенном слое. Первый способ основан на погружении таблеток поочередно то одной, то другой стороной в покрывающий раствор. Таблетки фиксируются с помощью вакуума на металлическом перфорированном листе специальной машины, производительность которой составляет 5-8 тыс. покрытых таблеток в час. Машины подобного типа выпускаются фирмой «Артур Колтон». Этот способ достаточно сложен и пригоден лишь для нанесения на таблетки вязких, но не слишком клейких растворов. В настоящее время в связи с недостаточно высокой производительностью он применяется редко. Наиболее широко применяется способ нанесения пленочных покрытий в дражировочном котле в перфорированных и сплошных барабанах. Этот способ недорог, применим для растворов практически любой вязкости, обладает высокой производительностью. Компанией IMA представлен в 2012 году перфорированный котел (PERFIMA) для покрытия таблеток. Для нанесения покрытия двояковыпуклые таблетки помещают в котел, который в период работы вращается со скоростью 20-25 об/мин. Перед началом процесса покрытия с поверхности таблеток сильной воздушной струей удаляется пыль. Покрывающий раствор вводят в котел путем периодического разбрызгивания с помощью установленных у отверстия котла форсунок. Для сушки оболочек таблетки обдувают в котле воздушной струей.

Для нанесения покрытия в псевдооживленном слое используется специальная установка (производства компаний Glatt, Manesty). Форсунки для распыления покрывающего раствора устанавливаются в нижней или боковой части рабочей камеры аппарата. Определенное количество таблеток помещают в рабочую камеру, включают вентилятор (компрессор), и под действием образующегося воздушного потока массы таблеток переводятся в псевдооживленное состояние. Непосредственно после этого с определенной скоростью в камеру подается покрывающий раствор. Скорость поступления раствора определяется его вязкостью, скорость движения воздуха в аппарате – размером камеры и количеством находящихся в ней таблеток. Продолжительность процесса нанесения покрытия зависит от необходимой толщины оболочки и колеблется от 15 до 45 минут. После прекращения пульверизации раствора скорость движения воздуха слегка увеличивают, при этом образование пленочной оболочки происходит наиболее эффективно, процесс сушки покрытия таким методом значительно сокращается по сравнению с остальными способами. Пленочное покрытие незначительно увеличивает вес таблеток. Благодаря применению летучих органических растворителей исключается длительная стадия сушки оболочек. Продолжительность процесса нанесения пленочного покрытия составляет 2-4 часа. Пленочные покрытия можно наносить не только на таблетки, но и на гранулы или на частицы порошкообразного материала.

На современном этапе развития промышленной фармации в производстве твердых лекарственных форм для нанесения покрытий лидирует инновационное оборудование «кипящего» слоя компании «Инноджет Харберт Хюттлин», которое позволяет отработать все технологические процессы: сушку, грануляцию с получением однородного гранулята, не требующего просеивания, нанесение покрытий на микрочастицы, пеллеты, кристаллы, микротаблетки, таблетки различной формы, размеров и твердости, твердые и мягкие желатиновые капсулы, процессы с горячими расплавами и охлажденным воздухом.



Инновационная разработка технологического оборудования Glatt по производству твердых лекарственных форм представлена универсальной установкой для грануляции, пелетирования и нанесения покрытий (GPCG 10).

#### Литература

1. Производство лекарств по GMP.–М., 2005. –350 с.
2. Разработка и внедрение системы менеджмента качества на фармацевтических предприятиях / под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова. – М., 2009. –412 с.
3. Шах, Д.Х. Стандартные операционные процедуры в фармацевтическом производстве. Общепринципы / Д.Х. Шах. – Киев, 2006. –456 с.
4. Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release / McConnell Emma L., Tutas Juned, Mohamed A. M., Banning Douglas, Basit Abdul W. // Cellulose. – 2007. – Т. 14, № 1. –P.25-34.
5. Honary, S. The effect of different plasticizer molecular weights and concentrations on mechanical and thermomechanical properties of free films / S.Honary, H. Orafi // Drug Dev. and Ind. Pharm.– 2002.–Т.28, № 6. –P. 711-715.
6. Improvement of impact toughness of sugar-coated tablets manufactured by the dusting method / S. Ohmori, Y. Ohno, T. Makin, T. Kashiara // Chem. and Pharm. Bull.– 2004. –Т.52, № 3. –P.322-328.
7. Hua, L. Studying of technology of a covering of tablets by a film of propilenglikolalginata-sulfate of sodium / L. Hua, Z. Xia, S. Xiang-yang // Zhongguo haiyang daxuex. Ziran kexue ban. – 2005. –Т. 35, № 2. – P.306-308.
8. Pearnchob, N. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets / Pearnchob N., Siepmann J., Bodmeier R. // Drug Dev. and Ind. Pharm. N 8, 2003, т.29 –P.925-938.
9. Base, Q. Investigation of the effect of various shellac coating compositions containing different water-soluble polymers on in vitro drug release / Q. Basel, S. Wolfgang // Drug Dev. and Ind. Pharm. –2005, Т. 31, №1, P.99-108.
10. Rosek, B. Nanotechnology in medical applications: state of the art in materials and devices: RIVM Report 265001001/2005 /B.Rosek, W.Jong, R. Geertsma // Amsterdam. – 2005. – 125 p.

### FARMACO-TECHNOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL ASPECTS OF OVERCOATING ON SOLID MEDICINAL FORMS

**S.N. GUREEVA**

*JOINT-Stock company  
"Farmak"*

*e-mail: g\_vosk@ukr.net*

In the article the technological and biopharmaceutical aspects of design of coverage are reflected for the hard medical forms of industrial pharmaceutical production. The state-of-the-art review of the use is presented method, technological processes, equipment and innovation in industrial pharmaceutical production of hard medicinal forms with causing of shells.

Keywords: methods of overcoating on drug solid forms of industrial production; biological availability, therapeutic efficiency.