

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.107>

**СВОЙСТВА ПЛЁНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ, СФОРМИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ СИНТЕЗИРОВАННОГО
ЛАТЕКСА КАРБОКСИЛСОДЕРЖАЩЕГО СОПОЛИМЕРА, ДЛЯ ТВЁРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ**

Научная статья

Коротнева И.С.¹, Величко К.В.^{2,*}, Осколкова И.А.³, Клепикова А.О.⁴, Куликова Н.О.⁵

¹ORCID : 0000-0002-3140-9111;

^{1, 2, 3, 4, 5} Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (konstantin_velichko.00[at]mail.ru)

Аннотация

В статье рассмотрен синтез латекса привитого сополимера метакриловой кислоты и изучение свойств плёночных покрытий таблеток, полученных на его основе. Предложен способ получения латекса привитого сополимера метакриловой кислоты (МАК) и диена с морфологией частиц типа «ядро-оболочка». Звенья МАК прививались на поверхность латексных частиц затравочного гомополимера диена. Латекс привитого сополимера метакриловой кислоты апробирован в качестве гастрорезистентной плёночной оболочки таблеток, содержащих метамизол натрия в качестве модельной активной фармацевтической субстанции (АФС). Доказано, что высвобождение лекарственного вещества в среде, имитирующей желудочный сок, из таких таблеток не превышало 10%, что соответствует требованиям фармакопеи, предъявляемым к гастрорезистентным лекарственным формам (ЛФ). Установлена зависимость количества высвободившегося активного компонента из таблеток от времени при различных рН среды растворения.

Ключевые слова: привитые сополимеры, акриловые сополимеры, кишечнорастворимые плёночные оболочки, адресная доставка.

**PROPERTIES OF FILM COATINGS FORMED ON THE BASIS OF SYNTHESISED LATEX OF CARBOXYL-
CONTAINING COPOLYMER FOR SOLID DOSAGE FORMS**

Research article

Korotneva I.S.¹, Velichko K.V.^{2,*}, Oskolkova I.A.³, Klepikova A.O.⁴, Kulikova N.O.⁵

¹ORCID : 0000-0002-3140-9111;

^{1, 2, 3, 4, 5} Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russian Federation

* Corresponding author (konstantin_velichko.00[at]mail.ru)

Abstract

The article reviews the synthesis of methacrylic acid grafted copolymer latex and the study of properties of film coatings of tablets obtained on its basis. The method of preparation of grafted copolymer latex of methacrylic acid (MAA) and diene with morphology of particles of "core-shell" type was proposed. MAA links were grafted onto the surface of latex particles of inoculum homopolymer of diene. The latex of grafted methacrylic acid copolymer was tested as a gastroresistant film coating for tablets containing metamizole sodium as a model active pharmaceutical substance (APS). It was proved that the release of the drug substance in a medium simulating gastric juice from such tablets did not exceed 10%, which meets the requirements of the pharmacopoeia for gastroresistant dosage forms (DF). The dependence of the amount of released active component from tablets on time at different pH of dissolution medium was established.

Keywords: grafted copolymers, acrylic copolymers, intestine-soluble film casings, targeted delivery.

Введение

Гастрорезистентные плёночные оболочки таблеток активно используются в фармацевтической промышленности для производства таблеток, обеспечивающих адресную доставку активного вещества [1]. Также такие плёночные оболочки эффективны для защиты активной субстанции от воздействия агрессивной среды желудка [2], [3] и защиты слизистой оболочки желудка от раздражающего действия АФС. Механизм работы гастрорезистентных плёночных оболочек основан на их избирательном растворении в зависимости от кислотности среды растворения [4]. По мере движения по ЖКТ от желудка до толстой кишки рН среды возрастает. Таблетки, покрытые оболочками рН-чувствительных сополимеров, проходят через кислую среду желудка, сохраняя ЛФ, но растворяются, попадая в среду кишечника с большим рН, высвобождая действующее вещество из таблетки.

Примером применения плёночных оболочек таблеток может служить ЛФ лансопразола, разработанная Bader В. Alsulays и др. в работе [5]. В ней для покрытия применяли сополимер под торговой маркой Eudragit® L 100-55 на основе метакриловой кислоты и этилакрилата. Нанесение гастрорезистентной плёночной оболочки проводилось с целью защиты АФС от действия желудочного сока, поскольку лансопразол, как и другие ингибиторы протонной помпы, неустойчив к действию кислых сред. С той же целью в работе [6] был использован сополимер Acryl-EZE®, для защиты таблеток рабепразола от разрушающего действия среды желудка.

Кроме того, подобные покрытия могут быть использованы в составе более сложных систем доставки лекарств. В работе [7] гастрорезистентное покрытие Eudragit FS 30 D (сополимер метилакрилата, метилметакрилата и

метакриловой кислоты) применялось как один из компонентов, позволяющий обеспечить адресную доставку АФС. Также полимер Eudragit S100 (сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата) был использован в исследовании [8], в качестве оболочки, защищающей ЛФ от воздействия кислой среды желудка. Swapnoleena Sen также удалось удачно разработать похожую ЛФ с использованием гастрорезистентного покрытия [9].

Выпускаемые коммерческие покрытия на основе акриловых сополимеров обязательно имеют в своём составе низкомолекулярный пластификатор, необходимый для формирования плёнок приемлемого качества. Применяемые низкомолекулярные пластификаторы способны диффундировать на поверхность плёночной оболочки, ухудшая качество и снижая срок годности ЛФ. В настоящей работе предлагается применение сополимера, который благодаря своей химической структуре и составу не нуждается во введении пластификаторов.

Таким образом, целью исследования являлся синтез латексов акриловых сополимеров, с хорошими плёнкообразующими свойствами в отсутствие пластификаторов и свойствами рН-зависимого растворения, для применения при создании плёночных оболочек таблеток.

Методы и принципы исследования

В качестве латекса, применяемого для покрытия таблеток, был использован латекс привитого сополимера диена с МАК. Он представляет собой полимерные частицы с морфологией «ядро-оболочка», распределённые в дисперсионной водной фазе. Латекс был получен методом затравочной эмульсионной полимеризации, проходящим в два этапа: синтез затравочного латекса диенового гомополимера и прививка на поверхность латексных частиц звеньев МАК и исходного диена.

Затравочный латекс диена был получен методом эмульсионной полимеризации. Реакция протекала при температуре 40 °С с использованием окислительно-восстановительной системы гипериз/ронгалит в качестве инициатора. Синтез проводили до тех пор, пока не был достигнут необходимый выход полимера. Во время синтеза латекса выход сополимера контролировали гравиметрически по нарастанию массовой доли сухих веществ в пробе латекса. Адсорбционную насыщенность частиц латекса эмульгатором определяли тензиометрическим титрованием в соответствии с методикой [10].

Прививка звеньев МАК на поверхность латексных частиц проводилась путём введения в реакционную смесь, содержащую затравочный латекс, смеси МАК и исходного диена. Реакция протекала при той же температуре и использованием той же иницирующей системы, как и в случае синтеза затравочного латекса.

Осуществляемая химическая реакция может сопровождаться гомополимеризацией МАК в водной фазе. Для снижения вероятности гомополимеризации метакриловую кислоту предварительно растворяли в диене. Кроме того, процесс прививки звеньев МАК проводился в условиях «эмульгаторного голодания» для исключения возможности образования новых частиц в свободных мицеллах эмульгатора.

Синтез проводился до тех пор, пока выход привитого сополимера не приблизился к требуемому значению. Определение выхода проводилось по методике аналогичной методике определения выхода для латекса затравочного полимера. По результатам гравиметрического анализа были построены кинетические зависимости выхода продуктов от времени реакции (см. рис. 1).

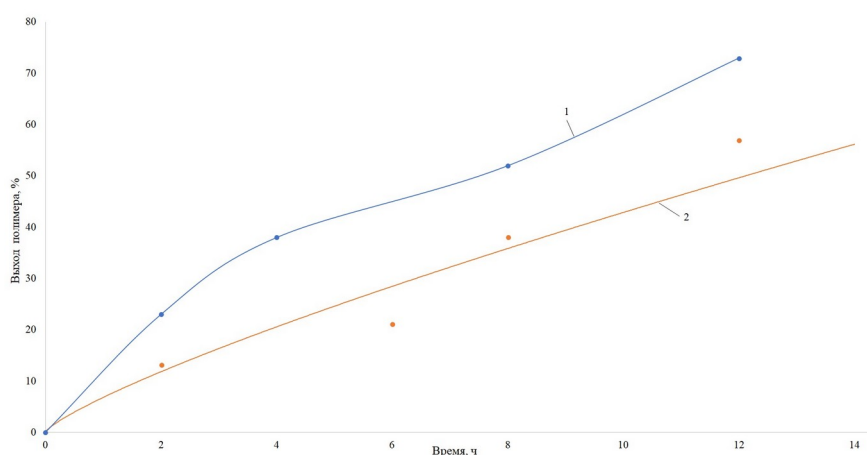


Рисунок 1 - Кинетическая зависимость выхода затравочного (1) и привитого (2) сополимера от времени реакции
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.107.1>

Двояковыпуклые круглые таблетки метамизола натрия средней массой 0,865г прессовались из приготовленной модельной смеси фармацевтических порошков, содержащей: активную субстанцию метамизол натрия (ФС.2.1.0003.15), наполнитель лактозы моногидрат (GranuLac® 200), антислеживающий агент диоксид кремния (AEROSIL® 200) и крахмал кукурузный в качестве связующего. С целью обеспечения нужных для прессования технологических характеристик смеси порошков проводили предварительную влажную грануляцию таблеточной смеси. Таблетирование осуществляли на роторной таблеточной машине SLP-II производства компании Shakti Pharmatech.

Покрытие таблеток-ядер, содержащих метамизол натрия, плёночной оболочкой, формируемой из синтезированного латекса карбоксилсодержащего сополимера метакриловой кислоты, проводилось в

высокопроизводительном коутере серии BGB-5F производства компании ZheJiang Xiaolun Pharmaceutical Machinery. Установленные в работе технологические параметры нанесения плёночного покрытия приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Технологические параметры нанесения плёночного покрытия

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.107.2>

Скорость двигателя входного воздуха, об/мин (RPM)	700
Скорость двигателя выхлопного воздуха, об/мин (RPM)	1700
Температура нагрева воздуха, °С	80
Скорость вращения барабана, об/мин	18
Температура таблеточного слоя, °С	43
Давление воздуха распыления, бар	1,7
Давление атомизирующего воздуха, бар	1,7
Скорость подачи дисперсии пленкообразователя, мл/мин	5

При оценке эффективности покрытий таблеток, полученных на основе синтезированного латекса, использованы методы испытания твёрдых дозированных ЛФ с использованием тестера растворения серии DT light производства Eweka в соответствии с [11]. Количественное определение высвободившегося из таблеток метамизола натрия осуществляли йодометрическим титрованием [12].

Основные результаты

Полученным латексом привитого карбоксилсодержащего диенового сополимера были покрыты таблетки-ядра, содержащие метамизол натрия в качестве модельной АФС.

В дальнейшем были проведены тесты растворения таблеток, покрытых плёночной оболочкой, при различных значениях pH среды растворения. Растворение таблеток проводилось в соответствии с ОФС 1.4.2.0014.15, а анализ количественного содержания метамизола натрия в пробе среды растворения в соответствии с ФС.2.1.0003.15. Целью теста являлась подтверждение эффективности плёночной оболочки ЛФ в соответствии с требованиями, предъявляемыми к гастрорезистентным ЛФ, а именно выделение действующего вещества в кислой среде растворения не более чем на 10% в течение 120-ти минут испытания. График зависимости высвободившегося метамизола натрия из таблетки от времени растворения представлены на рисунке 2. Также на рисунке представлен профиль высвобождения лекарственного вещества из таблетки, не покрытой оболочкой (кривая 1).

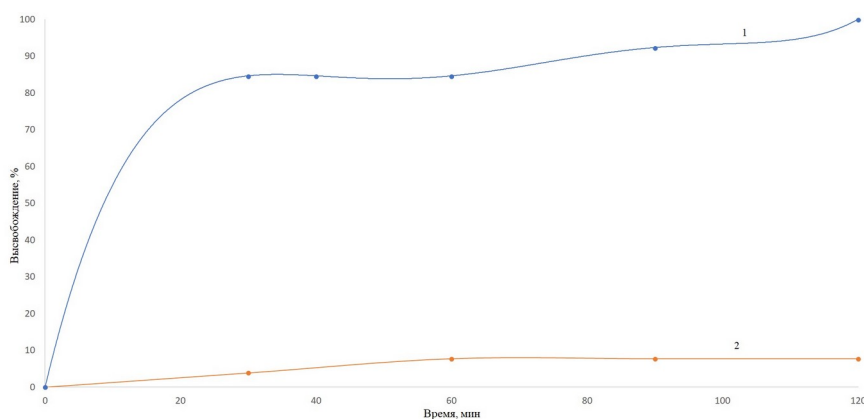


Рисунок 2 - Профили высвобождения метамизола натрия из таблеток

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.107.3>

Примечание: 1 – таблетка без покрытия, 2 – таблетка, покрытая плёночной оболочкой, на основе привитого сополимера МАК

Были проведены тесты на растворение при различных pH среды растворения с целью лучше охарактеризовать поведение ЛФ, которая могла бы быть получена с использованием предлагаемого покрытия, в организме (Рис. 3).

Значения pH среды растворения соответствовали физиологическим показателям сред желудочно-кишечного тракта здорового человека.

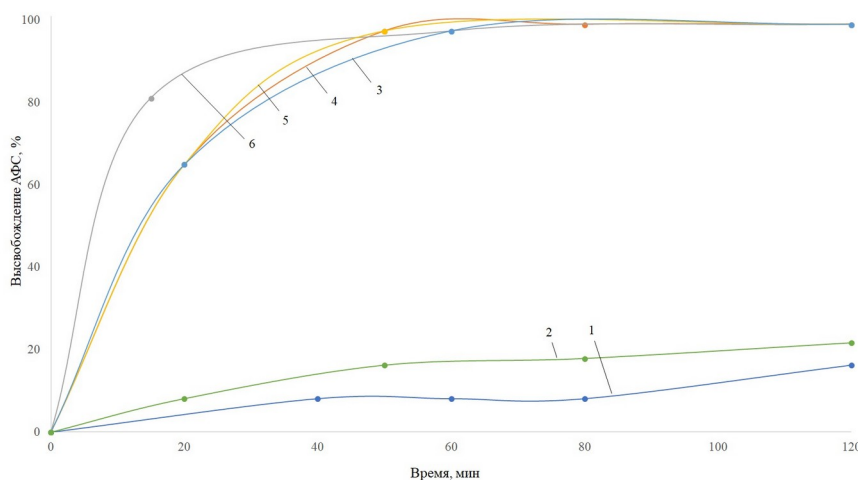


Рисунок 3 - Профили высвобождения метамизола натрия из таблеток, покрытых плёночной оболочкой при различных pH

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.107.4>

Примечание: 1 – pH = 1,0; 2 – pH = 7,2; 3 – pH = 7,5; 4 – pH = 8,0; 5 – pH = 8,5; 6 – pH = 9,0

Исходя из результатов исследования, установлено, что значительное увеличение количества высвободившейся субстанции из таблеток, покрытых плёночной оболочкой, происходило при pH выше 7,2, что соответствовало кислотности среды в кишечнике [13]. Отсутствие высвобождения действующего вещества в среде, имитирующей желудочный сок, и существенное его увеличение при растворении в среде, имитирующей кишечный сок, позволило судить о наличии гастрорезистентных свойств у разработанных плёночных покрытий.

Заключение

В статье показано, что методом эмульсионной полимеризации получены латексы привитых карбоксилсодержащих сополимеров, которые показали эффективность при применении их в качестве гастрорезистентных плёночных оболочек таблеток. Результаты проведённого исследования свойств ЛФ доказали предотвращение выделения АФС из твёрдой дозированной ЛФ в среде, имитирующей желудочный сок. Активное высвобождение действующего вещества происходило при pH от 7,2, что соответствовало кислотности среды тонкого кишечника.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Niranjan Patra Ch. Pharmaceutical Significance of Eudragit: A review / Ch. Niranjan Patra, R. Priya, S. Swain, G. Kumar Jena, K. Charan Panigrahi, D. Ghose // Future Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2017. — 3. — p. 33-45. DOI: 10.1016/j.fjps.2017.02.001.
2. Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review / A. Salawi // Polymers. — 2022. — 14. DOI: 10.3390/polym14163318.
3. Srebro J. Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives / J. Srebro, W. Brniak, A. Mendyk // Pharmaceutics. — 2022. — 14. — p. 2043-2116. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102043.
4. Naser A. Z. Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future / A. Z. Naser // Drug Des Devel Ther. — 2020. — 14. — p. 4613–4623. DOI: 10.2147/DDDT.S277439.

5. Alsulays B.B. Preparation and Evaluation of Enteric Coated Tablets of Hot-melt Extruded Lansoprazole / B.B. Alsulays, V. Kulkarni, S.M. Alshehri, B.K. Almutairy, E.A. Ashour, J.T. Morott, A.S. Alshetaili, J.B. Park, R.V. Tiwari, M.A. Repka // *Drug Dev Ind Pharm.* — 2017. — 43. — p. 789-796. DOI: 10.1080/03639045.2016.1220567..
6. Чувашова Д. П. Разработка состава и технологии нанесения кишечнорастворимой оболочки на таблетки-ядра рабепразола / Д. П. Чувашова, С. Н. Егорова, А. Н. Анисимов // *Вестник современной клинической медицины.* — 2018. — 11. — с. 57-63. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).57-63.
7. Doggwiler V. Tablet Formulation with Dual Control Concept for Efficient Colonic Drug Delivery / V. Doggwiler, M. Lanz, V. Paredes, G. Lipps // *International Journal of Pharmaceutics.* — 2023. — 631. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122499.
8. Song L. Optimizing pH-sensitive and Time-dependent Polymer Formula of Colonic pH-responsive Pellets to Achieve Precise Drug Release / L. Song, L. Liang, Xi. Shi, H. Chen, Sh. Zhao, W. Chen, R. Zhou, W. Zhao // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2019. — 14. — p. 413-422. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.05.012.
9. Sen S. Design, Development and in Vitro Evaluation of Sequentially Optimized Mesalamine Tablets for Optimum Colonic Delivery / S. Sen, M. Das, B. Ghosh, L.K. Ghosh // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2018. — 4. — p. 8-13. DOI: 10.1016/j.fjps.2017.07.001.
10. Туров Б.С. Методы получения и анализа синтетического каучука и пластмасс / Б.С. Туров, Н.М. Миронова, О.К. Швецов — Ярославль: Яросл. гос. тех. ун-т, 2000. — 80 с.
11. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XIV изд. — Ч.2. — Общая фармакопейная статья 1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. — XIV изд. — Ч.3. — Фармакопейная статья 2.1.0003.15 «Метамизол натрия». — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018.
13. Evans D.F. Measurement of Gastrointestinal pH Profiles in Normal Ambulant Human Subjects / D.F. Evans, G. Pye, R. Bramley, A.G. Clark, T.J. Dyson, J.D. Hardcastle // *J. Gut.* — 1988. — 29. — p. 1035-1041. DOI: 10.1136/gut.29.8.1035.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Niranjana Patra Ch. Pharmaceutical Significance of Eudragit: A review / Ch. Niranjana Patra, R. Priya, S. Swain, G. Kumar Jena, K. Charan Panigrahy, D. Ghose // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2017. — 3. — p. 33-45. DOI: 10.1016/j.fjps.2017.02.001.
2. Salawi A. Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review / A. Salawi // *Polymers.* — 2022. — 14. DOI: 10.3390/polym14163318.
3. Srebro J. Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives / J. Srebro, W. Brniak, A. Mendyk // *Pharmaceutics.* — 2022. — 14. — p. 2043-2116. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102043.
4. Naser A. Z. Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future / A. Z. Naser // *Drug Des Devel Ther.* — 2020. — 14. — p. 4613-4623. DOI: 10.2147/DDDT.S277439.
5. Alsulays B.B. Preparation and Evaluation of Enteric Coated Tablets of Hot-melt Extruded Lansoprazole / B.B. Alsulays, V. Kulkarni, S.M. Alshehri, B.K. Almutairy, E.A. Ashour, J.T. Morott, A.S. Alshetaili, J.B. Park, R.V. Tiwari, M.A. Repka // *Drug Dev Ind Pharm.* — 2017. — 43. — p. 789-796. DOI: 10.1080/03639045.2016.1220567..
6. Chuvashova D. P. Razrabotka sostava i tehnologii nanesenija kishechno-rastvorimoy obolochki na tabletki-jadra rabeprazola [Development of the Composition and Technology for Applying an Enteric Coating to Rabeprazole Core Tablets] / D. P. Chuvashova, S. N. Egorova, A. N. Anisimov // *Bulletin of Modern Clinician Medicine.* — 2018. — 11. — p. 57-63. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).57-63. [in Russian]
7. Doggwiler V. Tablet Formulation with Dual Control Concept for Efficient Colonic Drug Delivery / V. Doggwiler, M. Lanz, V. Paredes, G. Lipps // *International Journal of Pharmaceutics.* — 2023. — 631. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122499.
8. Song L. Optimizing pH-sensitive and Time-dependent Polymer Formula of Colonic pH-responsive Pellets to Achieve Precise Drug Release / L. Song, L. Liang, Xi. Shi, H. Chen, Sh. Zhao, W. Chen, R. Zhou, W. Zhao // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2019. — 14. — p. 413-422. DOI: 10.1016/j.ajps.2018.05.012.
9. Sen S. Design, Development and in Vitro Evaluation of Sequentially Optimized Mesalamine Tablets for Optimum Colonic Delivery / S. Sen, M. Das, B. Ghosh, L.K. Ghosh // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* — 2018. — 4. — p. 8-13. DOI: 10.1016/j.fjps.2017.07.001.
10. Туров Б.С. Методы получения и анализа синтетического каучука и пластмасс [Methods for Obtaining and Analyzing Synthetic Rubber and Plastics] / B.S. Turon, N.M. Mironova, O.K. Shvetsov — Yaroslavl: Yarosl. State Technical University, 2000. — 80 p. [in Russian]
11. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. — XIV ed. — Part 2. — Obshchaya farmakopejnaya stat'ya 1.4.2.0014.15 «Rastvorenije dlya tverdyh dozirovannyh lekarstvennyh form» [General pharmacopoeial article 1.4.2.0014.15 “Dissolution for Solid Dosage Forms”]. — М.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. [in Russian]
12. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. — XIV ed. — Part 3. — Farmakopejnaya stat'ya 2.1.0003.15 «Metamizol natriya» [Pharmacopoeial article 2.1.0003.15 “Sodium metamisole”]. — М.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. [in Russian]
13. Evans D.F. Measurement of Gastrointestinal pH Profiles in Normal Ambulant Human Subjects / D.F. Evans, G. Pye, R. Bramley, A.G. Clark, T.J. Dyson, J.D. Hardcastle // *J. Gut.* — 1988. — 29. — p. 1035-1041. DOI: 10.1136/gut.29.8.1035.