

Badania preformulacyjne w procesie powlekania otoczkami polimerowymi

Wiesław Sawicki, Agnieszka Makulec

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej Akademii Medycznej w Gdańsku

Adres do korespondencji: Wiesław Sawicki, Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej AM, al. gen. J. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

Powlekanie to proces technologiczny polegający na nałożeniu otoczki (filmu) na rdzenie, którymi mogą być np. kryształy, granulaty, tabletki lub mini-tabletki. Otoczka może być cukrowa, stanowi wówczas 30–80% masy rdzenia lub polimerowa (2–8%) [1]. Otoczki szybko rozpuszczalne, na bazie polimerów hydrofilowych, są stosowane w celu maskowania nieprzyjemnego zapachu i smaku substancji leczniczej, ochrony rdzenia przed światłem i wilgocią oraz zapobiegania ścieraniu i pyleniu rdzeni podczas etapu konfekcjonowania w przemyśle. Otoczki w różnych kolorach umożliwiają również lepszą identyfikację leku przez pacjenta. Najbardziej istotną funkcją, związaną wyłącznie z otoczkami polimerowymi, jest jednak możliwość uzyskania tzw. modyfikowanego, głównie opóźnionego – dojelitowego uwalniania substancji leczniczej [1].

W otoczkach polimerowych głównym składnikiem mieszaniny powlekającej jest substancja błonotwórcza. Wyróżniamy następujące grupy tych substancji:

- rozpuszczalne w wodzie, np. alkohol poliwinylowy, metyloceluloza, hypromeloza, karmeloza sodu, Makrogole, powidon;
- rozpuszczalne w środowisku kwaśnym, np. dimecetyloaminometakrylan (Eudragit E);
- rozpuszczalne w środowisku zasadowym, np. octanoftalan celulozy, bursztynian acetylocelulozy, ftalan metylocelulozy, poliestry kwasu metaakrylowego (Eudragit L i S);
- nierozpuszczalne w wodzie, w środowisku kwaśnym i zasadowym, np. etyloceluloza (EC), octan celulozy, polichlorek winylu, poliamidy, żywice silikonowe [2].

W składzie mieszaniny powlekającej muszą znajdować się jeszcze inne substancje, takie jak np. plastyfikatory, barwniki zapewniające estetykę wyglądu, środki antyadhezyjne, nadające połysk, porofory, przeciwpienne, hydrofilizujące (np. Makrogol 6000) oraz powierzchniowo czynne (np. polisorbaty).

Preformulation research in polymer film coating · Films have to be enough strong, strength and flexible to provide physical protection to the core increasing its resistance to rupture. For practical reasons, such as the difficulty on taking away the applied film without damage, their mechanical properties are evaluated using free films. This research is particularly useful for choosing proper composition of film coating mixtures to coat cores e.g. pellets, which will be in the further stage tableted. The article describes methods of producing free films and methods of evaluating their properties such as: permeability and mechanical properties. The work also presents the properties of some polymer free films and factors influencing this properties such as: type of polymer dispersion, plasticizer type, methods of film preparation and drying conditions.

Keywords: model membranes, polymers, preformulation research, mechanical properties, tensile strength, plasticizers

© Farm Pol, 2009, 65(4): 311-320

Te ostatnie umożliwiają lepszą przyczepność błon i mniejszą lepkość oraz napięcie powierzchniowe mieszaniny powlekającej, co ułatwia jej rozpylanie w postaci aerozolu o małych kroplach i właściwą aglomerację na powierzchni rdzeni [2, 3].

Plastyfikatory są dodawane, ponieważ obniżają minimalną temperaturę tworzenia filmu (MFT). Temperatura ta określa minimalną temperaturę, powyżej której następuje powstawanie stałej błony podczas suszenia. Plastyfikatory wpływają również na właściwości fizyczne i mechaniczne otrzymanych błon, zwiększając ich elastyczność, właściwości adhezyjne oraz zmniejszając wytrzymałość na rozciąganie. Mogą też kontrolować szybkość dyfuzji substancji leczniczej przez otoczkę [3, 4].

Wśród plastyfikatorów możemy wyróżnić poliole, estry organiczne, oleje roślinne i glicerydy. Mogą być rozpuszczalne w wodzie – np. trójacetylna, cytrynian tributylu, cytrynian trietylu (TEC), albo

Tabela 1. Właściwości mechaniczne mokrych i suchych błon z Eudragitu RS 30 D zawierających różne plastyfikatory w stężeniu 20% [5]

Plastyfikator (grubość błony w μm)	Wytrzymałość na rozciąganie [MPa]		Stopień odkształcenia [%]		Przyrost zawartości plastyfikatora [%]
	Sucha	Mokra	Sucha	Mokra	
Cytrynian trietylu (309)	1,99	0,93	142,8	38,4	56,29
Trójacetylna (302)	1,82	0,61	120,9	6,8	35,92
Cytrynian acetylo- tributylu (314)	4,30	1,11	77,8	85,2	101,84
Cytrynian acetylotrietylu (323)	4,01	1,01	86,9	64,3	90,38
Ftalan dibutyli (327)	3,18	0,88	93,2	106,9	99,95
Sebacynian dibutyli (324)	2,37	0,79	91,8	59,7	88,34
Ftalan dietyli (324)	2,47	0,91	91,1	51,0	95,27
Cytrynian tributylu (319)	2,37	0,86	113,5	86,6	97,79

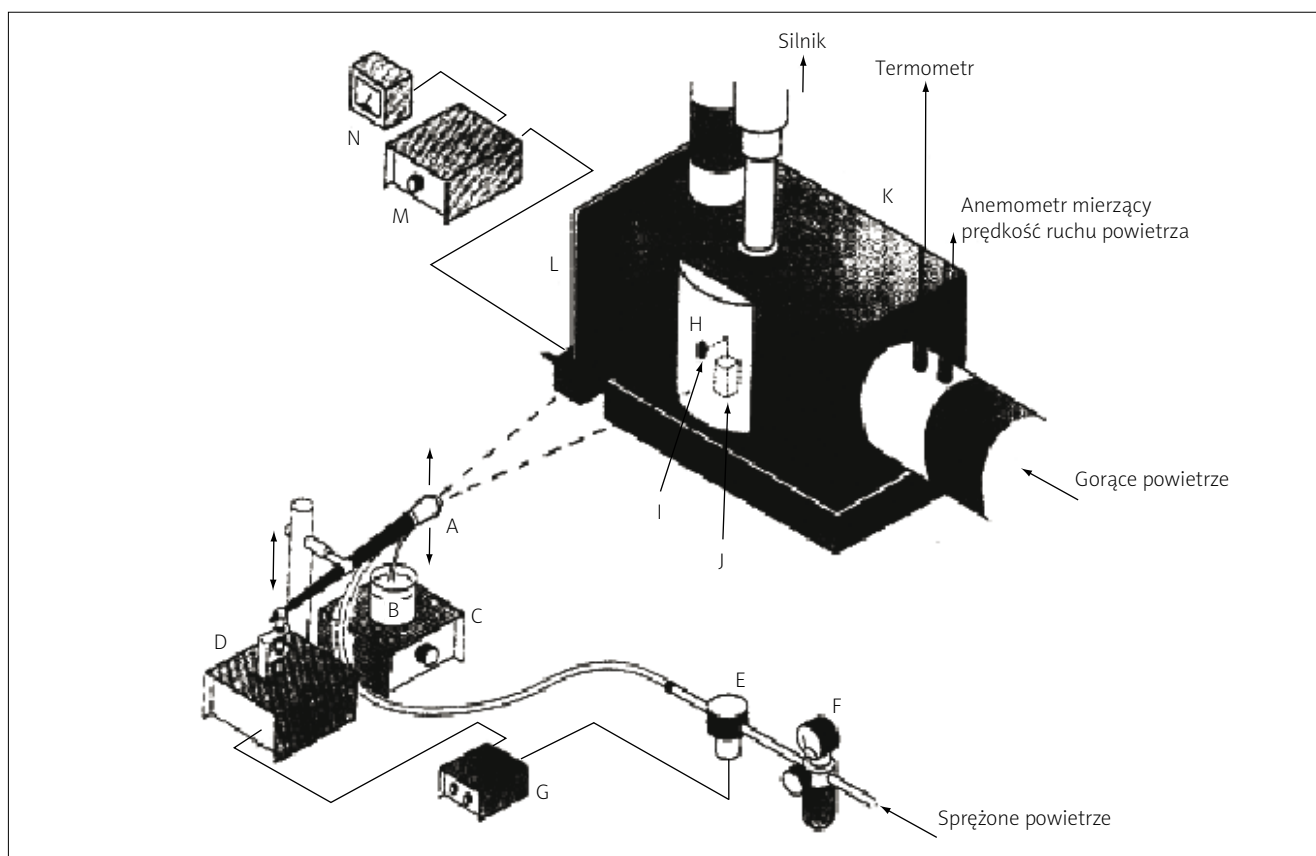
nierozpuszczalne – np. sebacynian dibutyli (DBS), ftalan dietyli, ftalan dibutyli, cytrynian tributylu, cytrynian acetylotributyli, cytrynian acetylotrietyli [3, 5].

Badania preformulacyjne w technologii powlekania pozwalają przy użyciu modelowych błon określić tak istotne parametry, jak np. występowanie niezgodności w mieszaniu powlekającej, parametry wytrzymałości mechanicznej otoczek ich właściwości dyfuzyjne oraz stabilność.

Właściwości otoczek zależą między innymi od rodzaju zastosowanego plastyfikatora. W tabeli 1 przedstawiono właściwości mechaniczne niecałkowicie wysuszonych – mokrych oraz wysuszonych – suchych błon z Eudragitu RS o różnym składzie plastyfikatorów [5]. Suche błony z Eudragitu RS, zawierające plastyfikatory hydrofilowe, osiągały większy stopień odkształcenia i mniejszą wytrzymałość na rozciąganie. Wprowadzenie plastyfikatorów nierozpuszczalnych w wodzie przyczyniło się natomiast do mniejszego stopnia odkształcenia błon i ich większej wytrzymałości na rozciąganie. Stwierdzono, że błony mokre z uwagi na uwodnienie polimeru odznaczały się mniejszą wytrzymałością na rozciąganie, błony zawierające plastyfikator nierozpuszczalny, były natomiast bardziej elastyczne w porównaniu z uplastycznionymi przez plastyfikator hydrofilowy, który w środowisku wodnym ulega wymywaniu [5].

Plastyfikatory zapewniają błonom większą elastyczność przez zmniejszenie temperatury zeszklenia polimeru (T_g) poniżej wartości pokojowej, zmieniając go ze stanu szklistego do lepkiego. Niższa wartość T_g przyczynia się do większej ruchliwości łańcuchów oraz zmniejszonego oporu na obciążenia [3, 4].

Mieszanki powlekające mogą być stosowane w postaci roztworów w rozpuszczalnikach wodnych



Rycina 1. Aparat do sporządzania modelowych błon metodą rozpylania. A – dysza rozpylająca, B – pojemnik z próbką, C – mieszadło magnetyczne, D – napęd pionowy, E – zawór elektromagnetyczny, F – programator, G – zegar kontroli czasu powlekania, H – obrotowy bęben, I – opornik, J – przełącznik, K – komora, L – antena, N – odbiornik, M – termometr [11]

lub organicznych, emulsji, lub zawiesin – wodnych dyspersji [6]. Tworzenie błon z roztworów organicznych następuje w wyniku intensywnego odparowania rozpuszczalnika, co przyczynia się do szybkiego wzrostu stężenia polimeru i wewnętrznej dyfuzji jego łańcuchów. Tworzenie otoczki z wodnych dyspersji polimeru następuje natomiast w wyniku koalescencji jego cząsteczek, która zachodzi równocześnie z odparowaniem wody [7].

Rozproszenia wykazują mniejszą lepkość, dzięki czemu można zastosować większe stężenia substancji stałych, a przez to skrócić czas procesu powlekania [8]. Proces tworzenia otoczki z wodnych dyspersji jest jednak bardziej złożony, ponieważ mogą tutaj występować problemy w kondycjonowaniu otoczek, ich stabilności termicznej i mechanicznej oraz niezgodności z zastosowanymi substancjami pomocniczymi.

Mieszanki powlekające w formie rozproszeń są jednak częściej stosowane niż roztwory organiczne ze względu na ochronę zdrowia i bezpieczeństwo pracowników oraz dbałość o środowisko [6, 8]. W ostatnich latach coraz częściej powraca się do technologii nanoszenia otoczek na rdzenie, wykorzystujących mieszaninę powlekającą w postaci roztworu w rozpuszczalnikach organicznych. Jest to efekt stworzenia takich warunków aparaturowo-lokalowych całego procesu, które zapobiegają szkodliwemu oddziaływaniu rozpuszczalników na ludzi i środowisko. Tak otrzymane otoczki zapewniają lepszą w porównaniu z dyspersjami wodnymi stabilność sporządzonej formy leku.

Sporządzanie modelowych błon

W badaniach preformulacyjnych dotyczących oceny właściwości błon dyfuzyjnych stałych postaci leku stosuje się otoczki modelowe. Ich grubość znacznie przewyższa wartość rzeczywistą, jaka znajduje się na rdzeniu np. tabletki, czy peletki, ale sposób otrzymywania jest bardzo zbliżonym odzwierciedleniem procesu powlekania. Najczęściej stosuje się w tym celu rozpylanie z dyszy na płaskie powierzchnie mieszaniny powlekającej z polimerem albo formowanie błon metodą wylewania [9].

Metoda rozpylania

W metodzie tej stosuje się różne techniki rozpylania mieszaniny powlekającej na gładkie szklane, teflonowe lub metalowe powierzchnie, z których po wysuszeniu zdejmuje się modelową błonę o odpowiedniej grubości.

Aparat służący do otrzymywania błon metodą rozpylania, o specjalnej konstrukcji, przedstawiono na **rycynie 1**. Taką techniką otrzymywano np. błony z EC w wyniku rozpylania z zastosowaniem dyszy, wodnej dyspersji zawierającej odpowiednie substancje spętniające funkcję poroforów i plastyfikatorów na

obrotowy bęben z ruchomą teflonową płytką [10]. Następnie odtączone płytki były suszone w temp. 40°C i w dalszym etapie poddawane kondycjonowaniu przez ogrzewanie w suszarce przez 1 h w temperaturze 70°C lub 2 h w 100°C [10].

Proces kondycjonowania jest zalecany zwłaszcza przy tworzeniu otoczek z udziałem dyspersji, w celu poprawienia i zakończenia procesu koalescencji cząsteczek polimeru w homogenną błonę [5]. Proces ten jest niezbędny dla takich dyspersji jak Eudragit RS 30D i RL 30D oraz Aquacoat ECD, z powodu ich wysokiej wartości MFT i niecałkowitej koalescencji cząsteczek polimeru podczas powlekania. Pominięcie procesu kondycjonowania powleczonych rdzeni może przyczynić się do koalescencji polimeru podczas przechowywania postaci leku i w następstwie zmiany profilu uwalniania substancji leczniczej.

Natomiast otoczki z np. Eudragitu NE i Kollicoatu SR mają niską wartość MFT i nie wymagają kondycjonowania [12].

Po zakończeniu procesu kondycjonowania błony były odklejane od teflonowej płytki i cięte na prostokątne fragmenty, przechowywane w eksykatorze, a następnie poddawane badaniom właściwości mechanicznych [10].

Wyniki doświadczeń z modelowymi błonami, otrzymanymi metodą rozpylania, zapewniają dobrą symulację procesu powlekania, a ich właściwości mechaniczne są bardziej powtarzalne [11].

Metoda wylewania

Metoda ta polega na sporządzeniu mieszaniny powlekającej, którą wylewa się do wypoziomowanych metalowych lub teflonowych form, a następnie pozostawia na odpowiedni czas w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, w celu odparowania rozpuszczalnika. Można również suszyć wylane do form mieszaniny w temperaturze 50°C przez 24 h, następnie pozostawić na 10 h w komorze o wilgotności względnej powietrza (w.w.p.) np. 75%, aby nadać błonom odpowiednią elastyczność umożliwiającą wyjęcie z form bez uszkodzenia i następnie po pocięciu na odpowiednie kawałki suszyć dalej w 40°C przez 24 h. W ten sposób otrzymano np. błony z octanu preżelatynowanej skrobi (Amprac 01), lub zawierające mieszaninę polimerów: Eudragit S 100 i Eudragit L 100 w stosunku 1:1 [7, 9].

Metody badania modelowych błon

Modelowe otoczki polimerowe są oceniane pod względem wyglądu, właściwości mechanicznych oraz dyfuzyjnych.

Powlekanie to proces technologiczny polegający na nałożeniu otoczki (filmu) na rdzenie, którymi mogą być np. kryształy, granulaty, tabletki lub minitabletki. Otoczka może być cukrowa, stanowi wówczas 30–80% masy rdzenia lub polimerowa (2–8%).

Mechaniczne właściwości błon dotyczą głównie właściwości termomechanicznych tworzących je polimerów, do których możemy zaliczyć m.in. **temperaturę zeszklenia (T_g)** i **uplastycznienia (T_i)**, wytrzymałość na rozciąganie oraz stopień odkształcenia. Pomiary te pozwalają wstępnie ocenić właściwości dyfuzyjne otoczek i np. przewidzieć, jak zachowają się powleczone rdzenie pod wpływem zastosowanej siły kompresji podczas tabletkowania [5].

W celu oceny właściwości mechanicznych modelowych błon, stosuje się następujące testy pomiarowe: rozciągania, przebiciowe oraz płynięcia.

Testy rozciągania

Aparaty używane w tych testach (np. Instron Model 4201, Instron-Boston, USA) najczęściej składają się z dwóch pneumatycznych uchwytów, między którymi umieszcza się prostokątny fragment błony, który pod wpływem przykładanej siły ulega rozciąganiu i przy pewnej wartości obciążenia ulega rozerwaniu [10]. System obliczeniowy aparatu zamienia przyłożone obciążenie i przesunięcie uchwytu przy rozerwaniu na wartości wytrzymałości na rozciąganie oraz

stopień odkształcenia. Między wartościami przykładanej siły, a zmianą długości polimerowej błony występuje następująca zależność:

$$\frac{\Delta l}{l_0} = \frac{1}{E} \times \frac{F}{A}$$

gdzie Δl – zmiana długości błony [m], l_0 – początkowa długość błony [m], E – współczynnik sprężystości [N/m^2], F – przyłożona siła [N], A – powierzchnia błony [m^2].

Z powyższej zależności można obliczyć stopień odkształcenia ε [%]:

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} \times 100$$

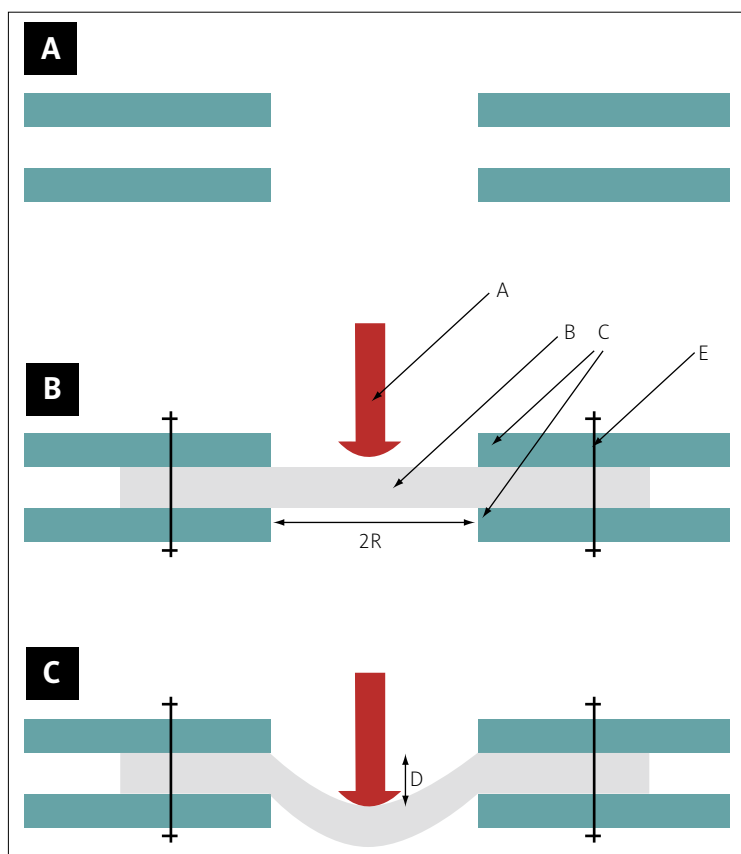
oraz wytrzymałość na rozciąganie (*tensile strength*) – σ [MPa]:

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad [1].$$

Pojęcie *tensile strength* występuje wyłącznie w Farmakopei Amerykańskiej np. USP 30. Wymieniono w niej następujące materiały, dla których wyznacza się ten parametr: nici chirurgiczne, materiały włókiennicze (m.in. plastry) oraz błony. Opisany sposób badania opiera się na zasadzie stałej szybkości obciążania, albo rozciągania próbki, znajdującej się między dwoma uchwytami, z których jeden jest ruchomy. Na przykład uchwyt w badaniu nici chirurgicznych ma kształt belki z płaską powierzchnią ściskającą. Badane mogą być nici suche, albo mokre. Natomiast aparat do badania plastrów jest typu wahadłowego, a uchwyty trzymające są płaskimi, gładkimi szczękami ustawionymi do siebie równolegle. Odległość między uchwytami wynosi przed badaniem 76,2 mm, a szybkość z jaką oddalają się one od siebie w trakcie badania wynosi $30,5 \pm 13$ mm/min. W trakcie pęknięcia plastra wahadło aparatu odchyła się od pionu o kąt od 9° do 45° [13].

Testy przebiciowe

Wykonywane są przy pomocy aparatu złożonego z przebijającej sondy ustawionej prostopadle do dwóch uchwytów, pomiędzy którymi umieszcza się błonę (**rycina 2**). Uchwyty dociska się przy pomocy śrub, aby zapobiec ześlizgiwaniu się błony. W obu uchwytach znajduje się otwór, przez który jest wprowadzana z określoną szybkością przebijająca sonda o kształcie sferycznym. Badaniu wytrzymałości mogą być poddane zarówno suche jak i wilgotne błony. Otoczki mokre są przed umocowaniem delikatnie osuszane w celu usunięcia znajdującej się na powierzchni wody. Aparat rejestruje obciążenie oraz drogę przesunięcia sondy przy przebiciu otoczki i przetwarza je na wartość siły przebicia [MPa] oraz stopień odkształcenia ε [%]. W opisanej metodzie ε można obliczyć z wzoru:



Rycina 2. Schemat badania właściwości mechanicznych modelowych błon w teście przebiciowym. a) uchwyty aparatu przed umocowaniem błony; b) aparat z umocowaną błoną przed badaniem; c) aparat w trakcie badania. A – przebijająca sonda, B – modelowa błona, C – uchwyty utrzymujące błonę, D – droga przesunięcia sondy z punktu kontaktu z błoną do punktu, w którym nastąpi jej przebicie, E – śruby mocujące, R – promień otworu w uchwycie utrzymującym błonę

$$\varepsilon = \left[\frac{(R_2 + D)^2 - R^2}{R} \right] \times 100$$

gdzie R – promień otworu w płycie utrzymującej błonę [m], D – droga przesunięcia sondy z punktu kontaktu z błoną do punktu, w którym nastąpi jej przebicie [m] [5].

W interpretacji wyników wykreśla się również krzywą zależności przykładowej siły od wielkości odkształcenia. Na tej podstawie można obliczyć energię potrzebną do przebicia błony przez podzielenie pola powierzchni pod krzywą przez grubość i pole powierzchni badanej otoczki [14].

Testy płynięcia

Wykorzystanie tej metody umożliwia obliczenie stopnia odkształcenia modelowych błon podczas poddawania ich natychmiastowemu naciskowi (w czasie $t=0$) przez określony czas i wykreślenia zależności odkształcenia w funkcji czasu. Podatność na odkształcenia (creep compliance), (J_c) w każdym punkcie czasu jest określana jako stosunek odkształcenia w czasie ε [m] i stosowanego nacisku σ_o [MPa] [9]:

$$J_c = \frac{\varepsilon(t)}{\sigma_o} [m^2/N]$$

Właściwości mechaniczne modelowych błon, takie jak wytrzymałość na rozciąganie (*tensile strenght*), praca prowadząca do uszkodzenia błony oraz współczynnik jej sprężystości można obliczyć na podstawie zależności zastosowanego obciążenia [N] od czasu [s].

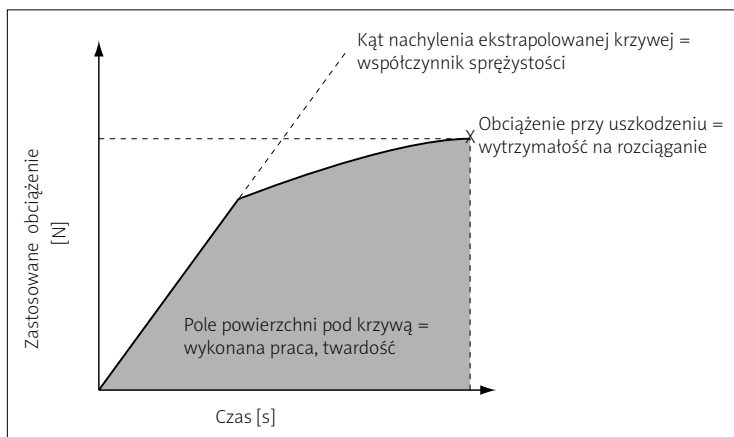
Wytrzymałość na rozciąganie jest to parametr, przy którym pod wpływem zastosowanego nacisku (*tensile stress*), rozciąganie błony nie przyczynia się do jej uszkodzenia. Nacisk powodujący rozciąganie błony jest to obciążenie przykładane w każdym momencie czasu podzielone przez powierzchnię badanego fragmentu błony [12]. Duża wytrzymałość na rozciąganie jest wskazana, aby osiągnąć np. odpowiednią odporność powlekanych tabletek na ścieranie [15].

Na **rycynie 3** przedstawiono graficzną interpretację wyznaczanych parametrów wytrzymałościowych.

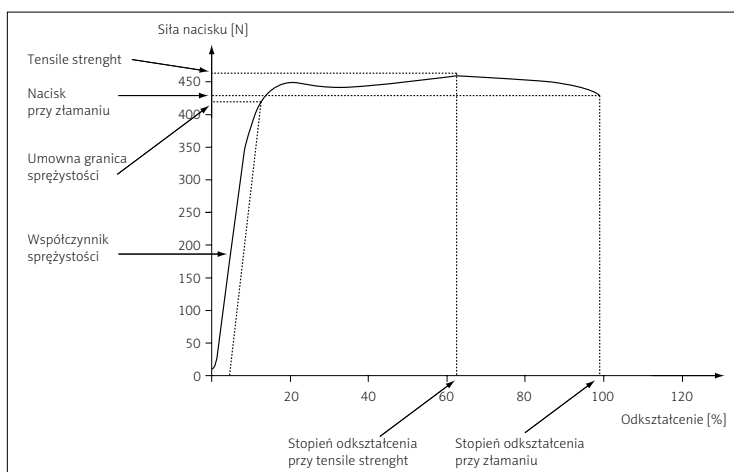
Praca niezbędna do uszkodzenia błony, czyli praca jaką trzeba wykonać, aby spowodować trwałe odkształcenie, jest miarą jej twardości. Wartość tę można wyznaczyć mnożąc pole powierzchni pod krzywą obciążenie–czas lub obciążenie–przesunięcie przez prędkość obciążania próbki i dzieląc przez takie parametry jak grubość i szerokość błony.

Współczynnik sprężystości jest natomiast miarą elastyczności błony i im mniejsza jest jego wartość, tym większa jest jej elastyczność. Współczynnik sprężystości można obliczyć dzieląc kąt nachylenia części liniowej krzywej obciążenie–czas przez grubość i szerokość błony oraz prędkość obciążania próbki [15].

Na **rycynie 4** przedstawiono przykładową interpretację testu wytrzymałościowego modelowej błony



Rycina 3. Wykres zależności obciążenia od czasu dla testów wytrzymałości modelowych błon [15]



Rycina 4. Wykres zależności siły nacisku [N] od stopnia odkształcenia [%] dla testów wytrzymałościowych błon wykonanych za pomocą analizatora tekstury TA.XT plus [12]

przy użyciu dostępnego w Katedrze Farmacji Stosowanej AMG analizatora tekstury TA.XT plus.

Parametry takie, jak wytrzymałość na rozciąganie, praca niezbędna do uszkodzenia oraz współczynnik sprężystości opisują właściwości mechaniczne polimerowych błon. Słabe i delikatne błony wykazują niskie wartości współczynnika sprężystości, wytrzymałości na rozciąganie oraz odkształcenia przy złamaniu. Natomiast błony twarde i kruche mają wysokie wartości współczynnika sprężystości, umiarkowaną wytrzymałość na rozciąganie i niską wartość odkształcenia przy złamaniu.

Stwierdzono, że idealna błona na powleczonym rdzeniu powinna być zarówno wytrzymała, jak i elastyczna, czyli ma odznaczać się wysoką wartością stosunku wytrzymałości na rozciąganie do współczynnika sprężystości. Stosunek ten może być również używany jako całkowity wskaźnik właściwości mechanicznych błon [15].

Wśród innych metod badania modelowych otoczek można wyróżnić również testy pęcznienia, które służą np. do pomiaru zdolności absorpcyjnych wody

oraz szybkości wymywania z otoczki substancji pomocniczych, jak np. plastyfikatory czy porofory. Dzięki tym wartościom można interpretować właściwości dyfuzyjne błon i związaną z tym szybkość uwalniania substancji leczniczej, opisywać stan fizyczny powleających polimerów oraz określać mechaniczną stabilność błon po pęcznieniu [10].

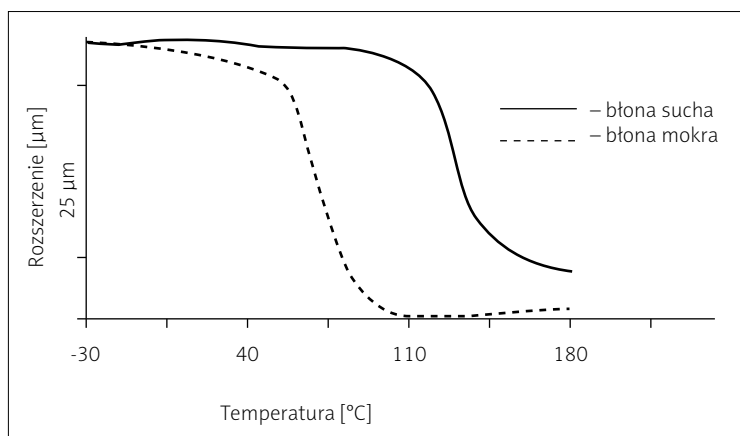
Testy te są wykonywane w zlewkach aparatów łopatkowych do badania dostępności farmaceutycznej, zawierających 500 lub 1000 ml płynu akceptorowego, którym może być 0,1 N roztwór HCl albo 1,5 N NaCl, ogrzewany do temperatury 20, 37 albo 48°C i mieszany z szybkością od 20 do 170 obr./min. Fragmenty modelowych błon są umieszczane na dnie naczynia wypełnionego płynem akceptorowym i oddzielane od mieszkadła perforowaną płytą. W ustalonych odstępach czasu badane otoczki są wyjmowane z odczynnika i osuszane z powierzchniowej wody. Zawartość wody w błonie V_w [%] i ilość wyekstrahowanych substancji Exc [%] są obliczane ze wzorów [10]:

$$V_w = \frac{\frac{m_s - m_a}{\rho_w}}{\frac{m_s - m_a}{\rho_w} + \frac{m_a}{\rho_p}} \times 100$$

$$Exc = \frac{m_b - m_a}{m_b} \times 100$$

gdzie m_s to masa mokrej błony, m_a i m_b to masy suchej błony, odpowiednio po oraz przed procesem pęcznienia, ρ_w – gęstość wody, ρ_p – gęstość polimeru.

Mokre błony otrzymuje się przez umieszczenie suchych błon w oddzielnych torebkach, które następnie umieszcza się na dnie zlewki aparatu łopatkowego i poddaje pęcznieniu przez 24 h [5]. Torebki mają zapobiec sklejanemu i fałdowaniu błon [5].



Rycina 5. Krzywa termiczno-mechanicznej analizy mokrych i suchych błon etylocelulozowych z plastyfikatorem sebacyanianem dibutyli i poroforem hypromelozą [10]

Opisane testy przeprowadzane np. na błonach z EC wykazały, że substancje spełniające rolę hydrofilowych plastyfikatorów oraz poroforów są prawie całkowicie wymywane, a ich ilość jest równoważona masą zaabsorbowanej wody [10].

Na podstawie badań Frohoff-Huelsmanna i wsp. [10] stwierdzono, że plastyfikatory nierozpuszczalne jedynie w niewielkim stopniu ulegają ekstrakcji z błon EC. Błony takie, zawierające dodatkowo jako porofor 30% hypromelozę (HPMC), wykazują zawartość wody sięgającą do 50% po 15 minutach pęcznienia, która jednak zmniejsza się do stałej wartości ok. 43% po 5 h. Wynika to z tego, że pozostające w błonie plastyfikatory zmniejszają T_g poniżej temperatury pęcznienia, która wynosi 37°C. EC znajduje się wówczas w stanie gumy. Podczas migracji poroforu, łańcuchy polimeru oddziałują w większym stopniu, zmniejszając wolne przestrzenie i wyciskając wodę z porów, co prowadzi do kurczenia się błony.

Wykazano, że wysoka siła jonowa płynu akceptorowego (np. 1,5 N NaCl) zmniejsza pęcznienie polimerowych błon. Ilość składników wymywanych z błon EC zawierających porofory (np. HPMC) oraz rozpuszczalne albo nierozpuszczalne plastyfikatory jest tylko niewiele większa w porównaniu z błonami bez plastyfikatorów. Spowodowane jest to wysoką siłą jonową płynu akceptorowego, która zmniejsza uwodnienie HPMC, zapobiegając jej rozpuszczaniu oraz migracji z błony [10]. Interesująca była również zawartość wody w błonach zawierających nierozpuszczalny w wodzie plastyfikator (jak np. TEC) i HPMC, która dla błon pęczniących w 0,1 N HCl była większa niż dla otoczek przechowywanych w 1,5 N NaCl. Wynika to prawdopodobnie z tego, że jony sodowe i chlorowe absorbują wodę z EC. Natomiast błony zawierające HPMC i rozpuszczalny plastyfikator tak dużej utraty wody nie wykazywały.

Wiedza o takich właściwościach błon umożliwia wyjaśnienie różnych mechanizmów uwalniania substancji leczniczej z powleczonych np. peletek. Otoczki zawierające plastyfikatory hydrofilowe zapewniają szybkość uwalniania leku zbliżoną do kinetyki zerowego rzędu. Roztwór lub zawiesina substancji leczniczej dyfunduje przez wypełnione wodą pory po migracji rozpuszczalnych poroforów i plastyfikatorów. Plastyfikatory nierozpuszczalne w wodzie przyczyniają się natomiast do uzyskania dwóch faz uwalniania. Pierwsza jest zbliżona do kinetyki zerowego rzędu, a podczas drugiej, znacznie wolniejszej, wolne przestrzenie między łańcuchami polimerów są znacznie mniejsze, co przyczynia się do spadku przepuszczalności otoczek i szybkości uwalniania [10].

Właściwości termiczne modelowych błon mogą być badane przy użyciu różnicowego kalorymetru skaningowego, skalibrowanego przy zastosowaniu standardowej próbki jodu lub cynku [9]. Polega to na analizowaniu dokładnie zważonej próbki błony

w atmosferze azotu przy określonej szybkości ogrzewania (np. dla błon z EC z K/min) przez określony zakres temperatur. Pozwala to na określenie wartości T_g i T_s suchych błon. Natomiast wartości tych temperatur dla błon pęczniących odzwierciedlają stan powleczonych peletek podczas procesu uwalniania substancji leczniczej. Przy osiągnięciu wartości T_g odcinki łańcuchów polimeru coraz bardziej się przesuują powodując powiększanie się wolnych przestrzeni, co odznacza się wzrostem elastyczności oraz przepuszczalności błon. Natomiast przy wartości T_s ruchliwość łańcuchów jest tak duża, że opór dla dyfuzji maleje do minimum. Spowodowane jest to redukcją zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych wiązań między łańcuchami polimeru. Na **rycynie 5** przedstawiono przykładową krzywą termiczno-mechanicznej analizy błon [7, 10].

Właściwości mechaniczne przykładowych modelowych błon

Właściwości fizyczne błon zależą od rodzaju polimeru, rodzaju plastyfikatora (głównie jego rozpuszczalności), metody ich sporządzania, czasu suszenia oraz temperatury badania. W **tabeli 2** przedstawiono właściwości mechaniczne niektórych polimerowych błon, zarówno w stanie suchym, jak i mokrym, otrzymanych metodą wylewania.

Błony z etylocelulozy (EC) otrzymane z dyspersji wodnych (Aquacoat albo Surelease) są kruche w stanie suchym, natomiast w stanie mokrym są słabe i delikatne o niskim stopniu odkształcenia, jak i wytrzymałości na rozciąganie. Przyczyną kruchych właściwości wytrzymałościowych EC mogą być wewnątrzłańcuchowe wiązania wodorowe, jak i duża ilość podjednostek glukozy [5].

Stwierdzono, że np. tabletkowanie peletek powleczonych otoczką z EC, przyczyniało się do ich zniszczenia, co uniemożliwiło osiągnięcie zakładanego przedłużonego uwalniania substancji leczniczej [16].

Lepsze właściwości wytrzymałościowe mają błony z Surelease, która jest już uplastyczniona przez DBS dyspersją etylocelulozy. Surelease zawiera oleinian amonu, który podczas suszenia przekształca się w kwas oleinowy pełniący funkcję plastyfikatora. Natomiast dyspersja Aquacoat zawiera oprócz EC również alkohol cetylowy, dimetylopolisiloksan oraz laurylosiarczan sodu, który wpływa na niską wytrzymałość błony w stanie mokrym oraz dużą absorpcję wody [5]. Błony z EC zarówno w stanie mokrym, jak i suchym po procesie kondycjonowania wykazują większą wytrzymałość na rozciąganie, jednak stopień odkształcenia [%] nadal pozostaje niewielki. Związane jest to ze zmniejszającym się stężeniem plastyfikatora pod wpływem jego wyparowania lub rozkładu wraz ze wzrostem temperatury i czasu suszenia.

Tabela 2. Właściwości mechaniczne suchych oraz mokrych błon sporządzonych z dyspersji polimerów zawierających jako plastyfikator cytrynian trietylu [5].

Rodzaj polimerowej dyspersji (grubość błony w μm)	Wytrzymałość na przebiecie [MPa]		Stopień odkształcenia [%]	
	Suche	Mokre	Suche	Mokre
Aquacoat (309)	0,34	0,1	1,34	0,13
Surelease (394)	0,23	0,74	0,62	4,89
Eudragit NE 30D (314)	2,16	1,58	>365,0	>365,0
Eudragit RS 30 D (309)	1,99	0,93	142,83	38,41
Eudragit RL 30 D (316)	1,81	1,6	126,31	13,02
Eudragit L 30 D (264)	0,83	1,78	0,46	>365,0

Tabela 3. Właściwości mechaniczne i zawartość plastyfikatora – cytrynianu trietylu błon etylocelulozowych otrzymanych z roztworu organicznego i dyspersji wodnej – Aquacoat [5]

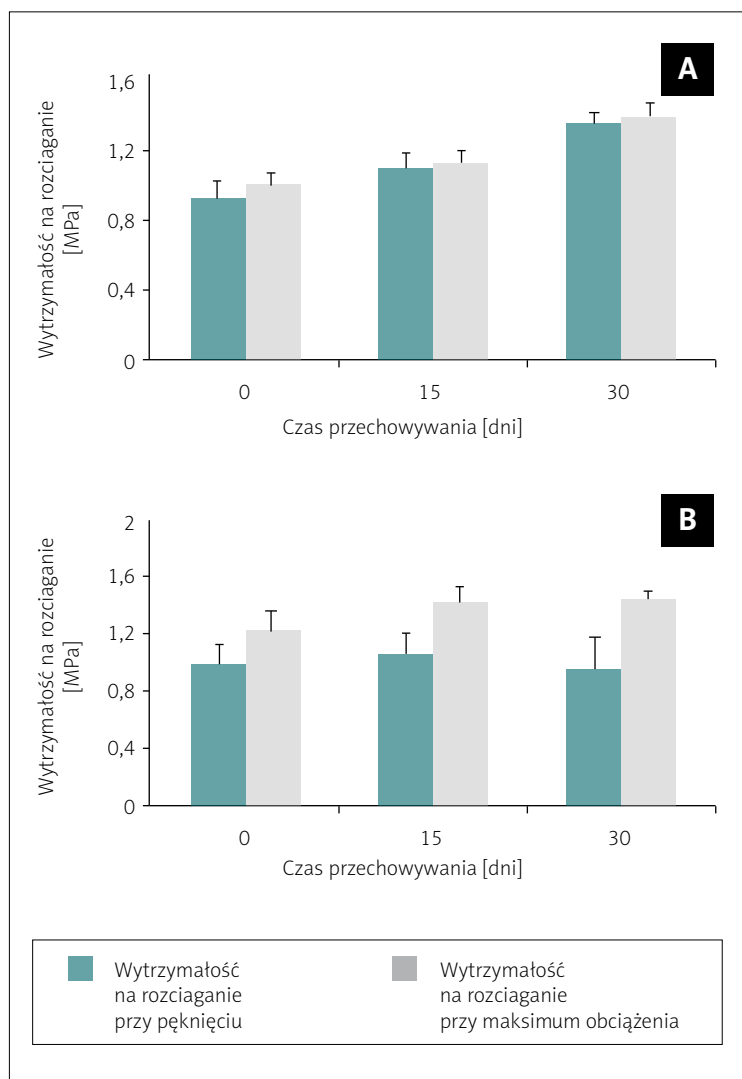
Błona (grubość w μm)	Wytrzymałość na rozciąganie [MPa]	Stopień odkształcenia [%]	Zawartość cytrynianu trietylu [%]
Sucha błona			
Etyloceluloza z roztworu organicznego (313)	3,04	2,08	20,02
Aquacoat (385)	0,21	0,25	19,89
Mokra błona			
Etyloceluloza z roztworu organicznego	0,56	0,45	16,29
Aquacoat	0,07	0,08	2,61

Stwierdzono, że błony EC otrzymane z roztworów na bazie rozpuszczalników organicznych są silniejsze zarówno w stanie mokrym jak i suchym w porównaniu do błon z Aquacoat, jednakże cechuje je nadal niski stopień odkształcenia, **tabela 3** [5].

Pseudolateks jest to mieszanina otrzymana przez emulgowanie organicznych roztworów polimeru w wodzie z późniejszym odparowaniem rozpuszczalnika [17]. Błony EC otrzymane z pseudolateksu wykazują również większe wymywanie plastyfikatora, co może wynikać z obecności anionowych surfaktantów, przyczyniających się do zwiększonej absorpcji wody w porównaniu do roztworów organicznych tego polimeru. W badaniu wykazano też, że właściwości mechaniczne błon z Aquacoat były podobne bez względu na rodzaj zastosowanego plastyfikatora [5].

Zdecydowanie bardziej elastyczne, zarówno w stanie suchym, jak i mokrym, są błony z Eudragitu NE 30 D. Otoczki te osiągają w testach przebieciowych wartości odkształcenia nawet powyżej 365%. Wynika to ze struktury cząsteczek tego polimeru, odznaczających się brakiem silnych, międzyłańcuchowych oddziaływań. Dyspersje

W otoczkach polimerowych głównym składnikiem mieszaniny powlekającej jest substancja błonotwórcza. W składzie mieszaniny powlekającej muszą znajdować się jeszcze inne substancje, takie jak np.: plastyfikatory, barwniki zapewniające estetykę wyglądu, środki antyadhezyjne, nadające połysk, porofory, przeciwpienne, hydrofilizujące (np. Makrogol 6000) oraz powierzchniowo czynne (np. polisorbaty).



Rycina 6. Wpływ czasu przechowywania na wytrzymałość na rozciąganie (tensile strength) modelowych błon: a) z Eudragitu RS 30 D, b) z Eudragitu RS 30 D z 10% zawartością hydroksyetylocelulozy, suszonych w warunkach 25 °C i 60% w.w.p. [19]

Eudragitu NE o właściwościach hydrofobowych nie wymagają dodatku plastyfikatora dzięki niskiej wartości MFT.

Błony na bazie innych kationowych polimerów – Eudragitów RS i RL 30 D, są również elastyczne w stanie suchym i zapewniają wartość parametru odkształcenia do 125% [5, 18]. W stanie mokrym wartość ta jest jednak znacząco niższa, co ma związek z wymywaniem hydrofilowego plastyfikatora. Znacznie większą elastyczność tych błon można uzyskać, stosując plastyfikatory lipofilowe, które nie są wymywane [5].

Eudragit RL zawiera dwa razy więcej niż Eudragit RS grup amonowych, które są odpowiedzialne za uwodnienie polimeru zwiększając jego hydrofilowość. Wytrzymałość na rozciąganie suchych błon uzyskanych ze zmieszania tych obu dyspersji nie zależy od ich proporcji ilościowych, natomiast stopień odkształcenia maleje wraz ze wzrostem zawartości Eudragitu RL. Dla

mokrych błon wytrzymałość na rozciąganie zmniejsza się, natomiast stopień odkształcenia zwiększa wraz ze wzrostem zawartości Eudragitu RL. Można to wyjaśnić zwiększonym uwodnieniem błon [5].

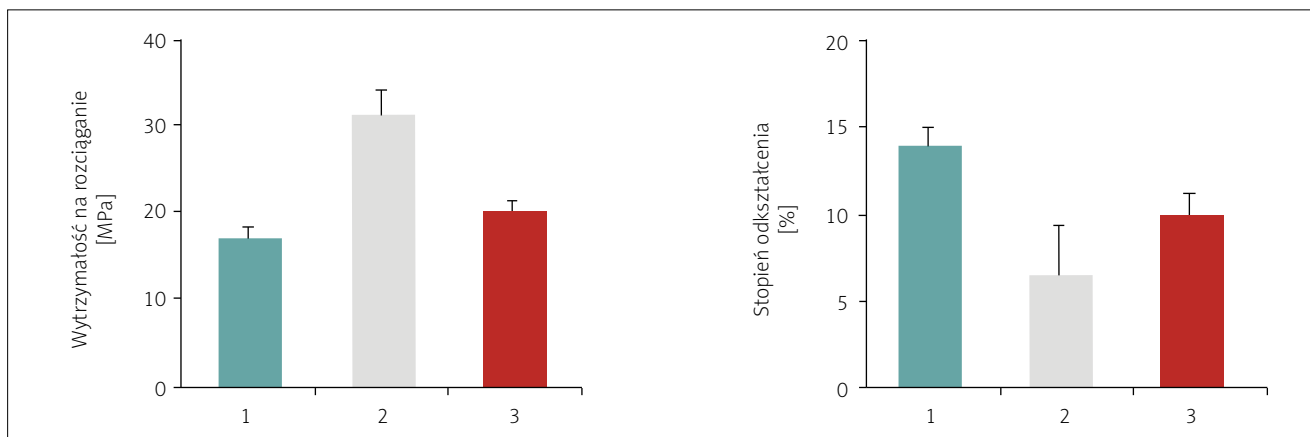
Wytrzymałość na rozciąganie modelowych błon z Eudragitu RS rośnie, natomiast przepuszczalność dla wody zmniejsza się po miesiącu przechowywania w temperaturze pokojowej i w.w.p. ok. 60%. Wprowadzenie do składu 10% HEC stabilizuje te wartości, w wyniku blokowania dalszej koalescencji podczas przechowywania. Zależności te ilustruje **rycyna 6**.

Stwierdzono, że szybkość uwalniania substancji leczniczej z rdzeni powleczonych Eudragitami RS 30D, NE 30D oraz Aquacoat zmniejsza się z czasem przechowywania. Ten proces starzenia się błon wynika z koalescencji i wewnętrznej dyfuzji w strukturze lateksu oraz zmniejszaniem ruchliwości i wolnych przestrzeni w układzie łańcuchowym tych polimerów. Jednym ze sposobów rozwiązania tego problemu jest kondycjonowanie powleczonych rdzeni w podwyższonej temperaturze [8].

Interesujące właściwości wykazują błony z Eudragitu L30D, używanego do otrzymywania otoczek dojelitowych. W porównaniu z innymi Eudragitami w stanie suchym są słabe i kruche. Związane jest to z występowaniem silnych, międzyłańcuchowych wiązań wodorowych, spowodowanych obecnością grup karboksylowych. Natomiast w stanie mokrym błony te, pod wpływem uwodnienia polimeru i oddziaływania wody z wiązaniami wodorowymi, wykazują wartości odkształcenia nawet powyżej 365% [5].

Filmy otrzymane przez zmieszanie dwóch polimerów – Eudragitu L100 i Eudragitu S100 w równych ilościach są również wykorzystywane w otoczkach stałych postaci leku o celowanym uwalnianiu substancji leczniczej np. w okrzężnicy. Mogą być nanozone zarówno w postaci roztworów wodnych, jak i organicznych. Na podstawie danych przedstawionych na **rycynie 7** wykazano, że wytrzymałość na rozciąganie otoczek, utworzonych z roztworów wodnych, była znacząco niższa w porównaniu z roztworami organicznymi z 10% zawartością TEC. Natomiast wielkość odkształcenia była znacząco wyższa dla błon otrzymanych z roztworów wodnych. Wprowadzenie, aż 50% TEC do roztworów organicznych przyczyniło się do znaczącego zmniejszenia wytrzymałości mechanicznej i zwiększenia odkształcenia w porównaniu z błonami z 10% zawartością tego plastyfikatora [7].

Eudragit E jest stosowany jako polimer rozpuszczalny w środowisku kwaśnym żołądka, jako otoczka maskująca smak, albo modyfikująca uwalnianie w tabletkach na bazie matrycy nierozpuszczalnej [6]. Eudragit EPO natomiast jest modyfikacją Eudragitu E w postaci drobnych ziaren proszku o średnicy poniżej 315 μm. Tworzy on dyspersje wodne o małej lepkości [19]. Właściwości mechaniczne błon z Eudragitu EPO, otrzymanych metodą wylewania, przedstawiono



Rycina 7. Wytrzymałość na rozciąganie przy pęknięciu (tensile strength) i stopień odkształcenia dla błon z Eudragitów S100:L100 w stosunku 1:1 otrzymanych z roztworów: 1 – wodnego; 2 – organicznego z 10% cytrynianem trietylu; 3 – organicznego z 50% cytrynianem trietylu [2]

w tabeli 4 [6]. Wykazują one niską wytrzymałość na rozciąganie, stąd też wymagają dodatku plastyfikatora [6]. W badaniach modelowych błon bez plastyfikatorów nie dało się ich bez uszkodzenia oddzielić od form, do których były wlewane. Wprowadzenie plastyfikatorów o małej masie molowej, takich jak glikol propylenowy, glicerol zmniejsza liczbę aktywnych centrów zdolnych do kontaktów polimer-polimer, przyczyniając się do uzyskania bardziej elastycznej struktury tych polimerów [6, 20].

Kollicoat SR 30 D jest przykładem wodnej kolidalnej dyspersji składającej się z octanu poliwinylu, powidonu i laurylosiarczanu sodu stosowanej w otoczkach o modyfikowanym – przedłużonym uwalnianiu [12]. Dzięki niskiej wartości MFT, błony te nie wymagają dodatku plastyfikatora, ani dodatkowego ogrzewania podczas kondycjonowania [12]. Jednakże błony zawierające tylko ten polimer są kruche i odznaczają się stopniem odkształcenia tylko około 1%. Ich elastyczność poprawia się dopiero po dodaniu np. 10% TEC zapewniając wzrost odkształcenia do ok. 140% [16].

Szelak jest naturalnym polimerem, otrzymywanym jako wydzielnina mszyc pasożytujących na drzewach lakowych [2]. Tworzone na bazie szelaku otoczki mają duży połysk i dobre właściwości powlekające. Może być stosowany do powlekania dojelitowych stałych postaci leku oraz jako otoczka spowalniająca uwalnianie i wchłanianie substancji leczniczej na całej długości przewodu pokarmowego. Szelak występuje w wielu odmianach odznaczających się różnym stosunkiem ilości pojedynczych estrów do poliestrów. Stwarza to pewne trudności w technologii nanoszenia tego polimeru na rdzenie wynikające z konieczności zastosowania rozpuszczalników organicznych, ograniczonej stabilności oraz mniejszej rozpuszczalności w pH jelitowym. W celu otrzymania bardziej elastycznych błon z szelaku można poddać je hydrolizie w środowisku alkalicznym. Przyczynia się to do zwiększonej ilości pojedynczych estrów tworzących

Tabela 4. Właściwości mechaniczne otoczek z Eudragitu E PO zawierających hydrofilowe plastyfikatory („–” wartości nie mierzalne) [6]

Błona bez i z plastyfikatorem	Grubość [µm]	Siła potrzebna do przerwania błony [N]	Czas [s]	Praca deformacji [mJ]
Bez plastyfikatora	–	–	–	–
Glicerol	177	24,4	9,4	46,6
Glikol propylenowy	182	11,3	26,2	58,0
PEG 200	276	5,8	12,6	12,3
PEG 300	281	3,7	10,3	4,8
PEG 400	–	–	–	–
PEG 600	–	–	–	–

tw. *soft resin* porównaniu z normalnym szelakiem zawierającym duże ilości poliestrów, tzw. *hard resin*. Proces hydrolizy zwiększa również właściwości dyfuzyjne otoczek z szelaku [2, 21].

Wadą błon z szelaku jest ich twardnienie w badaniu stabilności, co objawia się opóźnionym czasem rozkładu. Można tego uniknąć poddając szelak polimeryzacji do stanu równowagi, co spowalnia dalsze przemiany cząsteczkowe, a w konsekwencji starzenie się błon. Proces twardnienia może być również zahamowany przez mieszanie szelaku z polimerami zawierającymi grupy zasadowe, takie jak np. powidon, poliwinylpirydyna albo żywice poliamidowe zawierające wolne grupy aminowe, które w wyniku reakcji kwasowo-zasadowych blokują grupy karboksylowe tego polimeru. Powoduje to zmniejszenie ilości wolnych grup, zdolnych do sieciowania, a tym samym uelastycznia otoczkę [22, 23].

Otrzymano: 2009.01.21 · Zaakceptowano: 2009.02.20

Piśmiennictwo:

- Mazgalski J. i wsp.: Farm. Pol. 2007, 9, 388.
- Janicki S. i wsp.: Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji, PZWL, Warszawa, 2002.
- Shan-Yang L., Ko-Shao Chen: J. Control. Release 2000, 68, 343.
- Dashevsky A.: Int. J. Pharm. 2005, 290, 15.
- Bodmeier R., Paeratakul O.: Pharm. Res. 1994, 11, 882.
- Bajdik J.: App. S. Sci. 2007, 253, 7303.
- Bando H., McGinity J.W.: Int. J. Pharm. 2006, 313, 43.

8. Zheng V. i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 2005, 59, 147.
9. Bonacucina G. i wsp.: Int. J. Pharm. 2006, 313, 72.
10. Frohoff-Huelsmann M. A. i wsp.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 1999, 48, 67.
11. Obara S., McGinity J. W.: Int. J. Pharm. 1995, 126, 1.
12. Instrukcja do programu komputerowego Texture Exponent 32.
13. The United States Pharmacopeia USP 30 NF 25, The US Pharmacopeial Convention, Rockville, 2007.
14. Bussemer T., Bodmeier R. Int. J. Pharm. 2003, 267, 59.
15. Parish N. i wsp.: Pharm. Res. 1993, 10, 810.
16. Dashevsky A. i wsp.: Int. J. Pharm. 2004, 279, 19.
17. Bauer K. i wsp. Film Coatings w: Coted Pharmaceutical Dosage Forms, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1998.
18. Pearnchob N., Bodmeier R.: Pharm. Res. 2003, 20, 1970.
19. Lehmann K. Film Coatings w: Practical Course in Film Coating of Pharmaceutical Dosage Forms with Eudragit, Pharma Polymers, Darmstadt, 1999.
20. Shan-Yang Lin, Chau-Jen Lee: Pharm. Res. 1991, 8, 1137.
21. Limmatwvampirat S. i wsp.: Int. J. Pharm. 2004, 278, 41.
22. Pearnchob N. i wsp.: Drug. Dev. Ind. Pharm. 2003, 29, 925.
23. Pearnchob N. i wsp.: J. Control. Release 2004, 94, 313.