

Otoczki na tabletkach i peletkach – budowa, funkcja, mechanizm i metody powlekania

Wiesław Sawicki, Przemysław Łepeck, Mirosława Kleina

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Wiesław Sawicki, Katedra Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny, 80-416 Gdańsk, Gen. J. Hallera 107, e-mail: wsawicki@gumed.edu.pl

Film coating for tablets and pellets – structure, function, mechanism and methods of coating

Coating is one of the most important formative stage of solid dosage forms: granulates, tablets, pellets, minitables or microcapsules. There are two types of coated forms: dragees and tablets coated with polymer film. Solubility of polymer film determines its function. Film coating protects API before external environment, facilitates administration and masks unpleasant taste (sugar coated and water soluble polymer coated forms) and makes modified release effect (enteric and insoluble polymer coated forms). The most common method of preparation of film coating is spraying the film coating mixture over the cores. There are several types of coating processes, widely used are: coating in the perforated drum or bed fluid coating. Spray dryer coating or with rotating nozzle are rarely used.

Keywords: polymer film coating, coating, structure and function of film coating, methods of coating.

© Farm Pol, 2010, 66(5): 378-382

Bardzo istotnym etapem otrzymywania stałych postaci leku jest proces powlekania. Powlekanie to nanoszenie otoczki (filmu) na rdzenie, takie jak: kryształy proszku, granulaty (łącznie z ich formą kulistą zwaną – peletkami), tabletki, minitabletki czy mikrokapsułki [1].

Zdecydowana większość stałych postaci leku typu tabletek jest powleczona otoczką. Jeżeli otoczka jest cukrowa, to taką formę leku nazywamy drażetką lub formą drażowaną. O wiele częściej jednak tabletki, a zwłaszcza peletki, przed zamknięciem w kapsułki żelatynowe są powlekane otoczką polimerową.

Otoczka polimerowa o grubości od około 50 do 200 μm jest kilkadziesiąt razy cieńsza od cukrowej, ale może pełnić tę samą rolę. Dotyczy to otoczek z polimerów tzw. szybko rozpuszczalnych w wodzie, które ulegają rozpuczeniu w środowisku żołądka. Takie otoczki mają tylko i wyłącznie dwie funkcje. Chronią

zawarte w rdzeniu substancje lecznicze przed, np.: światłem, tlenem, wilgocią oraz zapewniają pacjentowi komfort w przyjmowaniu leku, przez ułatwienie połknięcia i maskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczych. W przypadku otoczek szybko rozpuszczalnych absolutnie nie jest możliwe uzyskanie tzw. modyfikowanego uwalniania substancji leczniczej.

Efekt modyfikowanego uwalniania – opóźnionego (np.: w jelicie cienkim lub spowolnionego na całej długości przewodu pokarmowego), decydującego o uzyskaniu przedłużonego działania, jest możliwy wyłącznie dla otoczek polimerowych rozpuszczalnych w środowisku alkalicznym lub nierozpuszczalnych, ale posiadających właściwości dyfuzyjne.

Należy tu wyraźnie podkreślić, że o ile otoczka dojelitowa występuje na tabletkach czy peletkach, to otoczka determinująca wywołanie efektu przedłużonego działania dotyczy praktycznie peletek. Niewiele jest postaci leku w formie tabletek, gdzie otoczka byłaby czynnikiem kontrolującym efekt spowolnionego uwalniania. W takim przypadku przeważnie dominuje mechanizm zawieszenia – inkorporowania substancji leczniczej w matrycy hydrofilowej [2].

Podstawową metodą utworzenia otoczki polimerowej na rdzeniach jest ich powlekanie poprzez rozpylenie mieszaniny powlekającej, często w przemyśle nazywanej lakierem. W skład mieszaniny powlekającej poza polimerem wchodzi szereg substancji pomocniczych, takich jak: plastyfikatory, tenzydy, talk, ditlenek tytanu czy barwniki – laki. Bardzo istotne jest, aby mieszanina powlekająca przed rozpyleniem na rdzenie była odpowiednio homogenna.

Substancje pomocnicze wykorzystywane w procesie powlekania

Do powlekania stosuje się polimery rozpuszczalne i nierozpuszczalne w wodzie. Niektóre ważne

właściwości, jakie powinien posiadać polimer, to zapewnienie otoczce odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej, jednolitości, zgodności ze składnikami rdzenia oraz mała lepkość warunkująca odpowiednią atomizację mieszaniny powlekającej [3]. Do polimerów rozpuszczalnych w wodzie (hydrofilowych) zaliczamy:

A) Polisacharydy

Pochodne celulozy, np:

- karmeloza sodowa, (karboksymetyloceluloza sodu), (NaCMC);
- metyloceluloza, (MC);
- hydroksypropyloceluloza, (HPC);
- hydroksypropylometyloceluloza, (HPMC);

Inne:

- guma guar – złożona z jednostek galaktozy i mannozy;
- karrageny – liniowe polisacharydy złożone z D-galaktozy i 3,6-dehydro-D-galaktozy;
- guma Karaya – częściowo arylowany kompleks polisacharydowy;
- guma arabska – kompleks polisacharydowy zawierający L-arabinozę, L-ramnozę, D-galaktozę i sole D-glukuronianu sodu;
- różne rodzaje skrobi – rozpuszczalne i z wiązaniami poprzecznymi;
- alginian sodu – sól sodowa kopolimeru kwasu mannurowego i guluronowego;
- chitozan – deacylowana chityna;

B) Substancje niebędące polisacharydami, np.:

- żelatyna;
- alkohol poliwinylowy (PVA);
- kwas poliakrylowy (PAA);
- polioksyetylenoglikole – Makrogole;
- powidon (PVP) [4].

Wśród wymienionych polimerów rozpuszczalnych w wodzie, niebędących polisacharydami PAA i PVP, występują w formie liniowej i poprzecznie usieciowanej. Formy liniowe są rozpuszczalne w wodzie, natomiast forma z wiązaniami poprzecznymi jest jedynie zwilżalna wodą i ma zdolność do pęcznienia.

Do polimerów nierozpuszczalnych w wodzie (hydrofobowych), a rozpuszczalnych w rozpuszczalnikach organicznych, możemy zaliczyć, np.:

- etylocelulozę (EC);
- octanomaślan celulozy (CAB);
- szelak;
- metakrylany;
- kwas poli-L-mlekowy (PLA);
- kopolimery kwasu poli-D, L-mlekowego i glikolowego (PLA / PG);
- estry polioksyetylenoglikoli;

- zeinę;
- octanoftalan celulozy (CAP);
- ftalany hydroksypropylometylocelulozy (HPMCP);
- octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy (HPMCAS);
- octanoftalan poliwinylu [5, 6].

W celu ograniczenia użycia organicznych rozpuszczalników w procesie powlekania, niektóre polimery tej grupy są otrzymywane w formie lateksów lub pseudolateksów [7, 8].

Termin lateks stanowi koloidalną dyspersję polimeru i swą nazwę wywodzi od określenia naturalnego kauczuku. Lateks syntetyczny to dyspersja otrzymana przez polimeryzację emulsji, podczas gdy lateks sztuczny jest tworzony przez bezpośrednie zdyspergowanie polimeru w postaci proszku. Natomiast terminem pseudolateks określa się mieszaninę otrzymaną przez emulgowanie organicznego roztworu polimeru w wodzie, z późniejszym odparowaniem rozpuszczalnika w próżni. Zarówno lateks, jak również pseudolateks powinien posiadać szereg cech, umożliwiających wytworzenie odpowiedniego filmu powlekającego. Wielkość cząstek (zazwyczaj 10–1000 nm), wybór kompatybilnego plastyfikatora i jego stężenie w dyspersji, właściwości mechaniczne, przepuszczalność, temperatura zeszklenia [T_g], jak również minimalna temperatura tworzenia filmu (*MFT – minimal film form temperature*) to tylko niektóre z krytycznych parametrów, decydujących u użyteczności lateksu / pseudolateksu [9].

Do lateksów, dyspersji i pseudolateksów zaliczamy: kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego, kopolimery metakrylanu metylu i akrylanu etylu, dyspersje EC i CAP z dodatkiem plastyfikatorów. Przykładowo EC w postaci pseudolateksu jest dostępna jako *Aquacoat ECD* i zawiera alkohol cetylowy i laurylosiarczan sodu, oraz jako *Surelease*, który zawiera sebacynian dibutyłu, kwas olejowy, amoniak i krzemionkę koloidalną [10, 11].

Przykładowo polimer EC jest powszechnie stosowany w różnych procesach powlekania rdzeni. Polimer ten jest dostępny w różnych masach molowych, z różną zawartością grup etoksylogowych [12]. Masa molowa EC może mieć również wpływ na szybkość uwalniania substancji leczniczej. Wyższe masy molowe polimeru tworzą roztwory o wyższej lepkości i zapewniają otrzymanie otoczek o większej wytrzymałości mechanicznej. W przypadku, gdy zawartość grup etoksylogowych stanowi 48–49,5%, wówczas otoczki mają nieco niższą temperaturę topnienia i są lepiej rozpuszczalne w szeregu rozpuszczalników organicznych, jak

Efekt modyfikowanego uwalniania – opóźnionego (np.: w jelicie cienkim lub spowolnionego na całej długości przewodu pokarmowego), decydującego o uzyskaniu przedłużonego działania, jest możliwy wyłącznie dla otoczek polimerowych rozpuszczalnych w środowisku alkalicznym lub nierozpuszczalnych, ale posiadających właściwości dyfuzyjne.

Do powlekania stosuje się polimery rozpuszczalne i nierozpuszczalne w wodzie. Niektóre ważne właściwości, jakie powinien posiadać polimer, to zapewnienie otoczce odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej, jednolitości, zgodności ze składnikami rdzenia oraz małą lepkość warunkująca odpowiednią atomizację mieszaniny powlekającej.

np.: alkohol etylowy, chlorek metylenu, aceton, alkohol izopropylowy, toluen i octan etylu [13].

Głównym mechanizmem uwalniania substancji leczniczej przez otoczkę jest proces dyfuzji, a następnie bardzo często powolna degradacja polimeru. Natomiast zapoczątkowanie procesu uwalniania wynika z powolnej dyfuzji wody do amorficznych stref polimeru.

Z uwagi na ochronę zdrowia pracowników przemysłu farmaceutycznego oraz środowiska, jak również możliwość eksplozji, producenci częściej w mieszaninach powlekających wykorzystują jako rozpuszczalniki wodę. Taka technologia nie jest rów-

nież pozbawiona wad. Należą do nich, m.in.: dłuższy czas trwania procesu, wyższa temperatura odparowania wody, mniejsza trwałość otrzymanych form leku, czy problem przy powlekanu rdzeni o małej średnicy lub zawierających substancje lecznicze o dobrej rozpuszczalności w wodzie [4].

Na **rycynie 1** [14] schematycznie przedstawiono dynamikę procesu powlekania. Tworzenie otoczki – koalescencja następuje w wyniku nadmiaru energii powierzchniowej, w formie napięcia powierzchniowego, która powstaje podczas odparowywania rozpuszczalnika np. wody z mieszaniny powlekającej [15].

Jeżeli promień zdyspergowanych cząstek ulega zmniejszeniu, np. o jeden rząd wielkości, (z 1 do 0,1 μm), napięcie powierzchniowe wzrasta dziesięciokrotnie [1]. Oznacza to, że otoczki o najwłaściwszych parametrach są tworzone z dyspersji o jak najmniejszej średnicy cząstek. Stąd tak istotne w procesie powlekania jest subtelne rozpylenie zawiesiny mieszaniny powlekającej.

Uformowanie otoczki jest całkowite, kiedy poszczególne krople mieszaniny powlekającej ulegną koalescencji, zapewniając makromolekularną możliwość wzajemnej penetracji polimeru podczas suszenia. Koalescencja to proces ułożenia i łączenia kropli mieszaniny na powierzchni rdzenia, z jednoczesnym odparowaniem rozpuszczalnika [16–17]. Konieczne jest także, aby niektóre segmenty łańcuchów polimeru pozostały elastyczne, tzn. muszą przekraczać wartość tzw. temperatury zeszklenia – T_g . W tym punkcie wciąż obecny rozpuszczalnik wywiera silny wpływ, działając jako plastyfikator i obniżając wartość T_g [18].

Metody powlekania

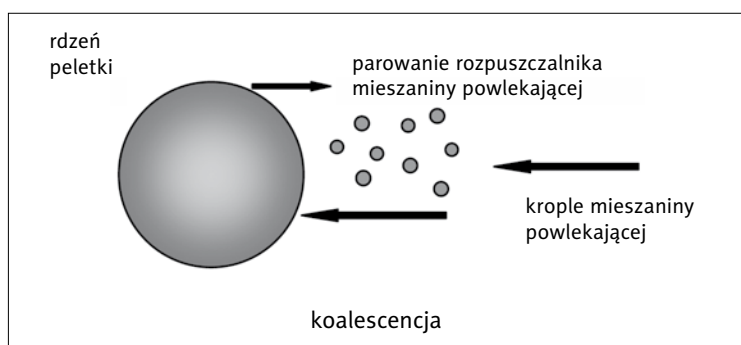
Powlekanie w bębnie drażerskim

Klasyczne powlekanie w bębnie drażerskim, mimo upływu lat, jest nadal kluczową metodą nanoszenia otoczki cukrowej. Metoda ta jest stale udoskonalana, zwłaszcza w kierunku automatyzacji procesu [19].

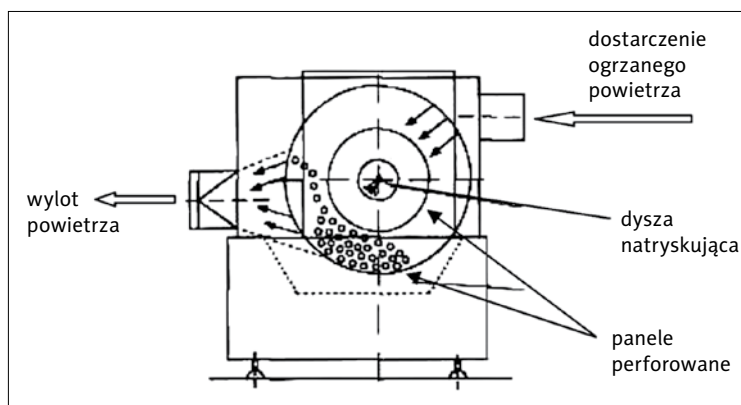
Bęben obracając się porusza złożę tabletek odpowiednio wysoko, a następnie zrzuca je na dno. Następuje dobry kontakt rdzeni z mieszaniną powlekającą i szybkie, ale nierównomierne suszenie. Stosuje się różne bębny, od najmniejszego, typu laboratoryjnego o pojemności 1–2 kg, do przemysłowych o załadunku 50–750 kg rdzeni.

Generalnie w procesie powlekania w bębnie drażerskim można wyróżnić etapy: natryskiwanie lub polewanie zawiesiny cukrowej na rdzenie, suszenie i odparowanie rozpuszczalnika. Wykonywany dawniej etap nadawania drażetkom połysku w osobnym bębnie wyłożonym filcem, zastępuje się obecnie nanoszeniem np. nasyconego roztworu Makrogolu 6000.

Pomimo tego, że powlekanie w bębnie drażerskim wydaje się być procesem prostym, to uwzględnienie wszystkich parametrów krytycznych, w celu uzyskania idealnego produktu końcowego, wymaga ogromnych umiejętności i doświadczenia personelu. Natomiast w przypadku nanoszenia na rdzenie otoczek polimerowych obecnie w przemyśle farmaceutycznym dominują dwie podstawowe metody. Jest to metoda powlekania w obrotowym bębnie perforowanym oraz metoda w tzw. warstwie fluidalnej. Przeważnie jeżeli średnica przeznaczonych do powlekania rdzeni wynosi poniżej 0,5 cm, to proces prowadzi się w warstwie fluidalnej.



Rycina 1. Dynamika procesu powlekania rdzenia peletki [14]



Rycina 2. Schemat perforowanego bębna do powlekania typu Accela-Cota [14]

Powlekanie w obrotowym bębnie perforowanym

Istotą postępu tej technologii w stosunku do klasycznego bębna drażerskiego jest to, że jego powierzchnia ma perforację otworami o średnicy około 2,5 mm. Dysza natryskowa jest umieszczona w środku bębna. Urządzenie jest w pełni zautomatyzowane. Otwory perforacji umożliwiają wlot powietrza, a przez to zwiększenie powierzchni suszenia. Dzięki temu uzyskuje się wysoką jakość nanoszonych otoczek w krótkim czasie trwania procesu. Na **rycynie 2** przedstawiono model udoskonalony takiego urządzenia zwany Accela-Cota, który posiada jeszcze dodatkowy perforowany panel w środku perforowanego bębna. W takiej konstrukcji powietrze może być tłoczone na rdzenie w obu kierunkach, współprądowo i przeciwnieprądowo [3].

Powlekanie w warstwie fluidalnej

Prawidłowy przebieg tego procesu zapewnią odpowiednia cyrkulacja rdzeni wokół dyszy natryskującej mieszaninę powlekającą (**rycyna 3**). Dysza może być umieszczona u szczytu komory przeciwieście do cyrkulacji rdzeni. Korzystniejsze jest jednak ustawienie komory w tzw. układzie Würstera, z dyszą na dnie komory rozpylającą lakier współprądowo do cyrkulacji rdzeni. Istnieje również opcja z dyszą ustawioną stycznie przy ścianie komory z tzw. natryskiwaniem bocznym.

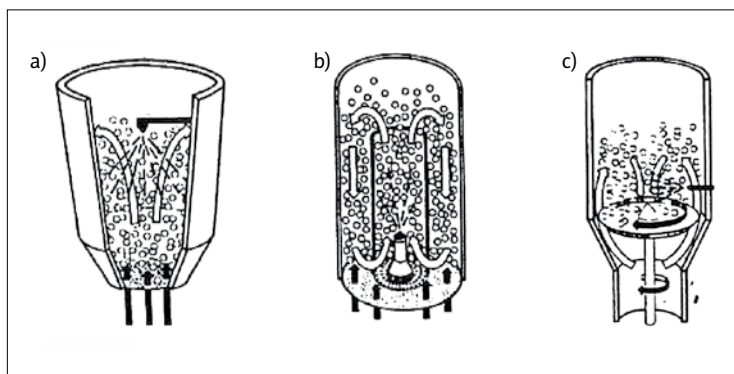
Ułożenie dyszy na dnie lub stycznie często umożliwia lepszą skuteczność procesu nanoszenia mieszaniny powlekającej na rdzenie. Wydajność procesu w takich warunkach może dochodzić do około 95%. Szybkość przepływu powietrza w tej metodzie jest regulowana przez średnicę otworów tarczy rozpraszającej powietrze. Ilość naniesionej mieszaniny powlekającej jest tak ustawiana, aby szybko wysychała na rdzeniu. Natomiast szybkość suszenia reguluje się temperaturą zasysanego powietrza i jego wilgotnością [20].

W procesie powlekania metodą w tzw. warstwie fluidalnej muszą być kontrolowane i monitorowane następujące parametry krytyczne: szybkość podawania mieszaniny powlekającej, ciśnienie powietrza do dyszy, temperatura, szybkość przepływu oraz wilgotność podawanego powietrza, a także temperatura powietrza wylotowego [18].

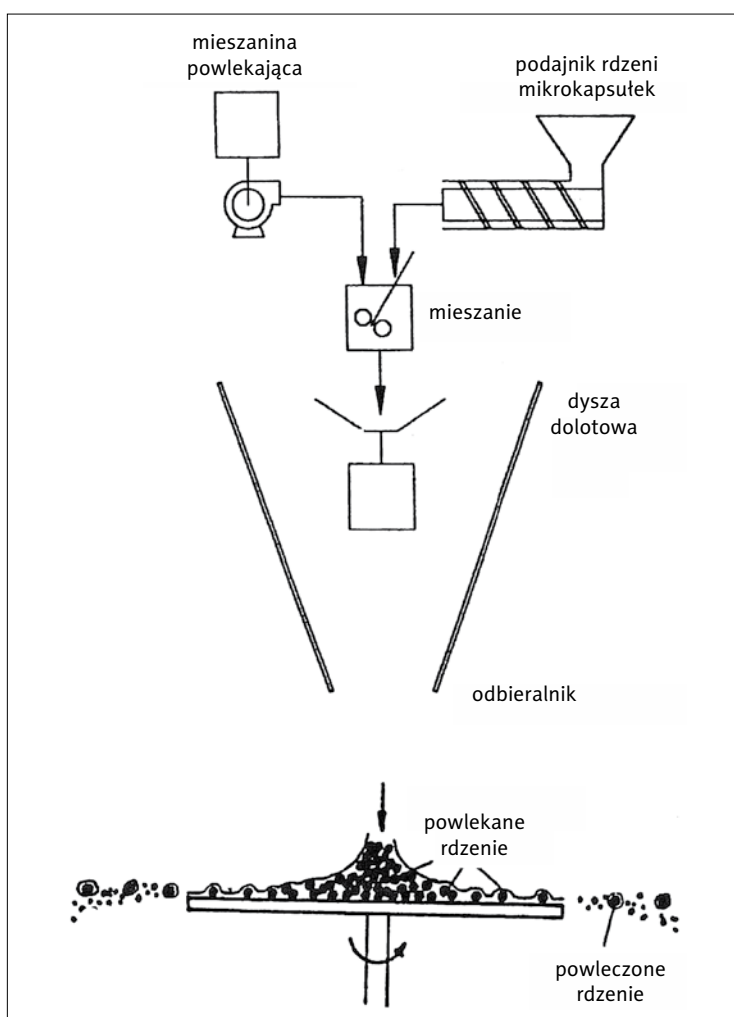
W urządzeniach do powlekania metodą Würstera, w warunkach przemysłowych można umieścić nawet około 500 kg rdzeni [21].

Powlekanie z zastosowaniem obrotowej dyszy

Mikrokapsułki mogą być z powodzeniem wytwarzane przy użyciu urządzenia z dyszą obrotową. Schemat tej metody przedstawiono na **rycynie 4**. Rdzenie mikrokapsułek jednocześnie z mieszaniną

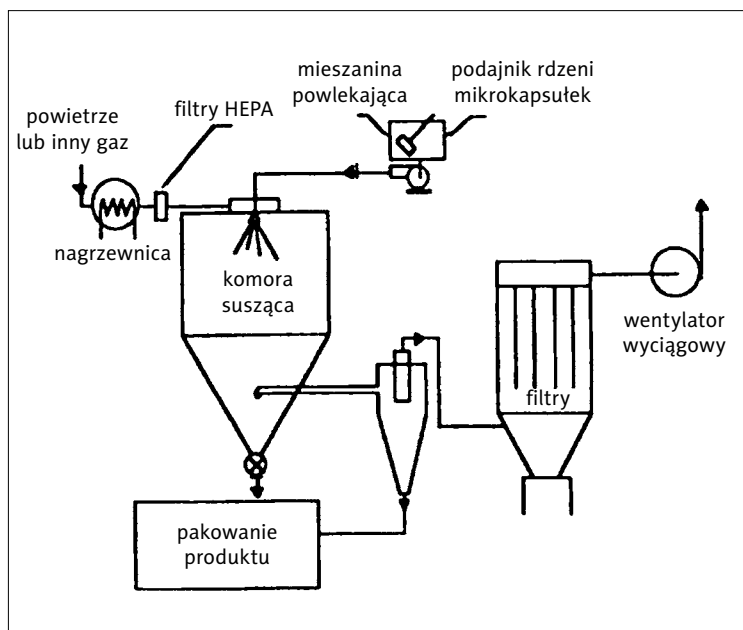


Rycina 3. Sposób ustawienia dyszy w komorze fluidyzacyjnej: a – u szczytu; b – na dnie (układ Würstera); c – stycznie [23]



Rycina 4. Schemat procesu powlekania rdzeni mikrokapsułek techniką z zastosowaniem dyszy obrotowej [23]

powlekającą są przez obracającą się dyszę rozpylane do komory aparatu. W trakcie tego procesu mogą być otrzymywane mikrokapsułki o wielkości od około 400 do 2000 μm . W warunkach przemysłowych proces ten jest bardzo wydajny i przebiega z wydajnością około 20 kg mikrokapsułek na godzinę [22]. W tej metodzie można również stosować mieszaniny



Rycina 5. Schemat procesu powlekania przy użyciu suszarki rozpyłowej [23]

powlekające, np.: z polimerów EC lub kopolimerem octanu winylu i etylenu rozpuszczone w olejach lub woskach [22].

Powlekanie rdzeni z wykorzystaniem suszarki rozpyłowej

Suszenie rozpyłowe, poza możliwością granulacji proszków, jest wykorzystywane do powlekania rdzeni, zwłaszcza mikrokapsulek. Schemat powlekania rdzeni z wykorzystaniem suszarki rozpyłowej przedstawiono na rycinie 5 [23].

W suszeniu rozpyłowym roztwór lub zawiesina substancji mikrokapsulekowanej jest rozpylany w postaci aerozolu do komory, w której krople mają kontakt z gorącym powietrzem lub gazem. Odparowanie rozpuszczalnika następuje w ułamku sekundy, a powleczone rdzenie opadają do odbieralnika produktu [24].

Wymiary suszarki rozpyłowych determinują maksymalną wielkość kropli aerozolu, jakie mogą być suszone. Suszarnia laboratoryjna nawet o średnicy 1 m jest odpowiednia dla suszenia kropli o wielkości 50–60 μm . Z kolei dla kropli wielkości około 100 μm są wymagane suszarnie o średnicy 2–2,5 m [4].

Suszarnie rozpyłowe nowszej generacji są tak zaprojektowane, że mogą ukierunkować prowadzenie warstw suszącego powietrza. Można osiągnąć w ten sposób bardziej jednolite powlekanie małych rdzeni, poprzez zawracanie drobnych ziaren z powrotem do strefy suszenia.

Coraz częściej suszenie rozpyłowe ma zastosowanie w procesie technologicznym umożliwiającym zamaskowanie nieprzyjemnego smaku substancji leczniczej. W takiej technologii średnica suszonych rdzeni najczęściej wynosi 15–50 μm .

Otrzymano: 2009.09.17 · Zaakceptowano: 2009.10.15

Piśmiennictwo

- Mazgalski J., Durlach A., Sawicki W.: Powlekanie w technologii stałych postaci leku, *Farm. Pol.* 2007, 9: 388–397.
- Sznitowska M., Żebrowska W.: Doustne postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu. Część I – Tabletki o przedłużonym uwalnianiu, *Ordynator Leków* 2003, 3, nr 5(19): 3–14.
- Campbell R., Sacket G. L.: Film Coating w: Avis K. E., Shukla A. J., Chang R. K.: *Pharmaceutical Unit Operations Coating*, Boca Raton FL, Interpharm/CRC 1999: 55–176.
- Sparks R. E., Jacobs I. C., Mason N. S.: Microencapsulation w: Kenneth E. A., Shukla A. J., Chang R. K.: *Coating, Drug Manufacturing Technology Series*, wyd. 3, 1999, 177–222.
- Daniels R., Mittermaier E. M.: Influence of pH adjustment on microcapsules obtained from complex coacervation of gelatin and acacia, *J. Microencaps.* 1995, 12: 591–603.
- Akbuga J., Bergisadi N.: 5 flurouracil-loaded chitosan microspheres: Preparation and release characteristics, *J. Microencaps.* 1995, 13: 161–171.
- Bodmeier R., Paeratakul O.: The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads, *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20: 1517–1533.
- Bradford E. B., Vanderhoff J. W.: Additional studies of morphological changes in latex films, *J. Macromol. Sci. Phys.* 1972, B6: 671–694.
- Sastry S. V.: Aqueous-based polymeric dispersion: preparation and characterization of cellulose acetate pseudolatex, *Int. J. Pharm.* 1998, 165: 175–189.
- Technical information: Aquacoat, Filadelfia, FCM Copr. 1982.
- Wesseling M., Bodmeier R.: Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat or an organic ethylcellulose solution, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999, 47: 33–38.
- Lippold B. C. i wsp.: Properties of aqueous plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1990, 16: 1725–1766.
- Hutchings D., Nicklasson M., Sakr A.: An evaluation of ethylcellulose-plasticizer interactions using intrinsic viscosity and interaction constant, *Pharmazie* 1993, 48: 922–966.
- Durlach A.: *Tabletkowanie peletek flotacyjnych z otoczką z etylocelulozy*, praca magisterska, AMG, Gdańsk 2006.
- Bindschaedler C., Gurny R., Doekler E.: Theoretical concepts regarding the formation of films from aqueous microdispersions and application to coating, *Labo-Pharma-Probl. Tech.* 1983, 31: 389.
- Siepmann F. i wsp.: Aqueous HPMCAS coatings: Effects of formulation and processing parameters on drug release and mass transport mechanism, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006, 63: 262–269.
- Williams III R. O., Liu J.: Influence of processing and curing conditions on beads coated with aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1999, 47: 33–38.
- Bauer K. H. i wsp.: *Film Coatings w: Coated Pharmaceutical Dosage Forms*, Boca Raton FL, CRC Press 1998, 63–113.
- Porter S. C., Haluska I. w: A Seminar on Film Coating Technology presented at Colorcon w: *Processing Aspects of Conventional Film Coatings*, Drug Manufacturing Technology Series, 1991: 1–33.
- Janicki S. w: *Kapsułki*, w: Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M. (red.): *Farmacja Stosowana, podręcznik dla studentów farmacji*, wyd. IV poprawione i uzupełnione, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003: 222–227.
- Obara S., McMinity J. W.: Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique, *Int. J. Pharm.* 1995: 1–10.
- Sparks R. E., Mason N. S.: Method for coating particles or liquid droplets, U. S. Patent 4, 1987.
- Carstensen J. T.: *Advanced Pharmaceutical Solids*, New York, Drugs and the Pharmaceutical Science, 2001.
- Masters K.: *Spray drying handbook*, New York, Halsted Press, wyd. 5, 1991, 643–662.