

TECHNOLÓGIE SUCHÉHO OBAĽOVANIA

MICHAELA GARAJOVÁ, ALEŠ FRANC,
JAN MUSELÍK a DAVID VETCHÝ

Ústav technológie liekú, Farmaceutická fakulta, Veterinár-
ní a farmaceutická univerzita Brno, Palackého tř. 1/3,
612 42 Brno
franca@vfu.cz

Došlo 20.5.19, prijaté 16.9.19.

Kľúčové slová: suché obaľovanie, obal, jadro, obaľovací
materiál

Obsah

1. Úvod
2. Obecný princíp suchého obaľovania
 - 2.1. Lisovanie
 - 2.2. Obaľovanie použitím plastifikátora
 - 2.3. Elektrostatické obaľovanie
 - 2.4. Tavenie
 - 2.5. Elektrostatické obaľovanie tavením a použitím
plastifikátora
 - 2.6. Obaľovanie superkritickým plynom
 - 2.7. Fotopolymerizácia
3. Záver

1. Úvod

Pevné liekové formy sú obaľované z viacerých dôvodov, medzi ktoré patrí maskovanie chuti či zápachu, ochrana pred vlhkosťou, svetlom a vzduchom, ochrana pred degradáciou žalúdočnou kyselinou a žalúdočnými enzýmami, zvýšenie mechanickej odolnosti a riadené uvoľňovanie¹.

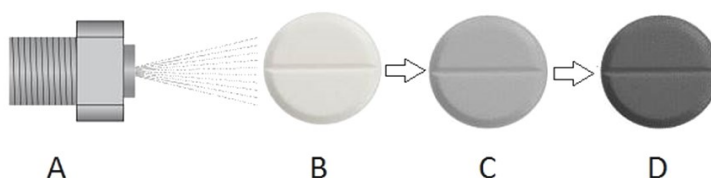
Počas posledných dvoch dekád došlo k výraznému rozvoju obaľovacích metód. Liekové formy sa najprv obaľovali použitím kvapalín (tzv. „vlhké obaľovanie“). V priemysle sa obvykle používali roztoky organických rozpúšťadiel, ktoré sa postupne nahradili vodnými disperziami, a to hlavne kvôli ich toxicite, horľavosti a z ekonomických a environmentálnych dôvodov. Avšak aj vodné disperzie majú svoje nevýhody. Napríklad sa nimi obtiažnejšie obaľujú liekové formy obsahujúce účinnú látku citlivú na vlhkosť a teplo. Preto došlo k rozvoju tzv. „suchého obaľovania“, kedy sa k obaľovaniu používajú práškové zmesi^{2,3}.

Medzi hlavné výhody suchého obaľovania patrí to, že prášok, ktorý sa používa ako obaľovací materiál, je ľahko pripravený k použitiu, dochádza k menším stratám obaľovacieho materiálu, a zároveň sa znižujú náklady na výrobu. Vlastnosti obaľovacej vrstvy sú pritom porovnateľné ako v technológii vlhkého obaľovania. Navyše, touto technológiou sa dá dosiahnuť tenká hrúbka vzniknutého filmu a znížiť teplota potrebná na vytvrdnutie obaľovacej vrstvy⁴. Vďaka týmto výhodným vlastnostiam je očakávané, že sa v budúcnosti suché obaľovanie bude používať okrem farmácie aj v rôznych iných odvetviach, napríklad v automobilovom priemysle, na výrobu okien, či nábytku⁵.

Cieľom tohto článku je zosumarizovanie rôznych typov technológií suchého obaľovania používaného pri príprave liečiv a ich vzájomné porovnanie.

2. Obecný princíp suchého obaľovania

Obecný princíp technológie suchého obaľovania je schématicky znázornený na obrázku (obr. 1). Základom je zmiešanie práškovaného polyméru s prípadnými farbivami v mixéry, event. následného pridania plastifikátora a miešania do vzniku homogénnej zmesi (A). V prípade použitia plastifikátora sa do zmesi môže pridať aj surfaktant⁶. Následne je homogénna zmes aplikovaná na obaľovaný substrát (B) a formuje sa obal (C), a to buď pôsobením tlaku, tepla, svetla, elektrostatických síl, plastifikátora alebo su-



Obr. 1. Obecná schéma suchého obaľovania (A = aplikácia homogénnej zmesi, B = obaľovaný substrát, C = formujúci sa obal, D = obalená lieková forma)

perkritickým plynom⁷. Výsledkom je obalená lieková forma (D). Jednotlivé typy technológií, o ktorých pojednáva tento prehľadový článok, sa medzi sebou líšia mechanizmom formovania obalu a použitím pomocných látok⁸.

Medzi základné typy suchého obalovania patrí obalovanie lisovaním, tavením, superkritickým plynom, obalovanie použitím plastifikátora, elektrostatické obalovanie, fotopolymerizácia a modifikované elektrostatické obalovanie tavením a použitím plastifikátora.

2.1. Lisovanie

Suché obalovanie lisovaním, známe tiež ako obalovanie stlačením, je jedno z prvých obalovacích techník bez použitia rozpúšťadla a začalo sa objavovať v 50. rokoch minulého storočia pod názvom „vložené tablety“. Takto obalená lieková forma, najčastejšie tableta, pozostáva z vnútorného jadra a vonkajšieho, nalisovaného obalu, bez nutnosti samostatného procesu obalovania⁹.

Základná metóda výroby spočíva v nalisovaní obalu na špeciálnom, najčastejšie rotačnom tabletovacom lise s obvykle tromi krokmi plnenia. Najprv sa v prvom kroku naplní práškovou zmesou pomocných látok tvoriacich obal spodok otvoru matrice nad spodným razníkom. Následne sa na túto vrstvu vloží jadro, ktorého priemer nesmie presiahnuť priemer otvoru lisovacej matrice. V treťom kroku sa povrch vloženého jadra zasype ďalšou vrstvou práškovej zmesi pomocných látok, ktorá zároveň vyplní bočný priestor medzi okrajom vloženého jadra a vnútornou stenou otvoru matrice. Po stlačení horným razníkom dôjde k priľnutiu a zhutneniu obalovacej vrstvy obklopujúcej jadro, čím dôjde k jej nalisovaniu. Prvé lisy pre výrobu lisovaných obalov uviedli na trh firmy Manesty a Killian. Firmy Colton a Stokes potom umožnili lisovanie jadier i obalov na jednom stroji. V ďalších rokoch sa výskum zamerával na spôsob, ako docieľiť vycentrovanie vloženého jadra, obvykle dielčím stlačovaním po jednotlivých krokoch plnenia, aby hrúbka obalu bola po celom obvode tablety rovnaká. Vyvinula sa tak technológia jednokrokového suchého obalovania – „One Step Dry Coating“ (OSDRC®). Táto technológia spočíva v nalisovaní obalu na jadrá behom jednej operácie pomocou špeciálnych koncentrických dvojitéch razníkov. V jednej lisovacej stanici je tak prítomný vonkajší a vnútorný lisovací trň, pričom vnútorný trň lisuje jadro a vonkajší trň obal. Princíp je obdobný ako v predchádzajúcom prípade s tým rozdielom, že jadro a obal sa lisujú behom jednej operácie v niekoľkých krokoch. Najprv sa priestor nad vnútorným trňom naplní obalovacou zmesou, ktorá sa predlisuje. Potom sa na predlisovanú obalovaciu zmes navrství prášková zmes tvoriaca jadro a obe vrstvy sa zlisujú. Nakoniec sa zaplní priestor nad vonkajším trňom obalovacím materiálom a vsunie sa doňho jadro s nalisovanou spodnou vrstvou obalu. Vrstva obalu tak zo strán i z vrchu obklopí jadro s už nalisovanou spodnou vrstvou obalu a všetko sa zlisuje. Vznikne tak klasická obalovaná tableta, pričom jadro je situované vždy do stredu vonkajšieho obalu. Výhodou tejto technológie je možnosť výroby jedno alebo viacjadrových tabliet prakticky akéhokoľvek tvaru a veľkosti s tým, že je možné sa

vyhnúť problémom klasického lisovania, ako je hmotnostná nerovnorodosť, skrížená kontaminácia a veľkostná variabilita jadier. Výrobná rýchlosť dosahuje až 100 000 tabliet za hodinu. Tabletovačky typu OSDRC® vyrába firma Sanwa Kagaku Kenkyusho^{9,10}.

Vzhľadom na robusnosť obalu, ktorý môže tvoriť prevládajúcu časť hmotnosti výlisokov, sa tieto liekové formy začali využívať na oddelenie jednotlivých liečivých látok od jadra a obalu. A to napríklad z hľadiska fyzikálno-chemickej inkompatibility alebo k cieľeniu liečiv do rôznych miest tráviaceho traktu, ako je žalúdok, tenké alebo hrubé črevo. Lisované obaly sa dajú využiť prakticky i k všetkým druhom riadeného uvoľňovania. Voľba pomocných látok je tu úplne zásadná s ohľadom na fyzikálne vlastnosti. Z hľadiska ľahkého plnenia musí obalovací prášok dobre tiecť, byť dobre stlačiteľný a priľnúť k jadrú púhym zvýšením tlaku. Chemická povaha pomocných látok sa prakticky nelíši od tých, ktoré sa používajú pri obalovaní nástrekom. Aplikujú sa často vo forme granulátov s ďalšími pomocnými látkami s dobrou lisovateľnosťou a priľnavosťou, a to sú napríklad laktóza, želatína, arabská guma, tragant a rôzne deriváty celulózy ako sú hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC), hydroxypropylcelulóza (HPC), hydroxyethylcelulóza (HEC) a karboxymethylcelulóza (CMC)¹¹.

Príkladom využiteľnosti tejto technológie je príprava liekovej formy s obsahom laktobacilu (*L. acidophilus ATCC 4356*) ako probiotika. Lyofilizovaný prášok vo forme biomasy z odstredeného mlieka s obsahom laktobacilov bol zlisovaný do tabliet o priemere 6 mm. Na tabletu bol v matrici o priemere 10 mm nalisovaný obal tvorený práškovou zmesou alginátu sodného a HPC v pomere 9:1. Výsledný výlisok vykázal acidorezistenciu pri pH 1,2 a javil sa vplyvom ochrannej zbobtnanej vrstvy alginátu ako vhodný transportný systém biologického materiálu do čreva¹².

2.2. Obalovanie s použitím plastifikátora

Ďalšou technológiou je obalovanie pomocou plastifikátora. Napriek tomu, že je to technológia suchého obalovania, niektoré kroky vyžadujú použitie malého množstva rozpúšťadla, ako je napríklad voda, a to hlavne na podporu celistvosti filmu⁸. Pri tejto technológii môže byť liečivo aj v samotnom obale liekovej formy v zmesi s vhodným polymérom¹³. Táto technológia má všetky výhody suchého obalovania, avšak vzhľadom na to, že tento proces vyžaduje zvýšenú teplotu, môže byť použitie u termolabilných látok limitované⁸.

V tejto technológii je práškový obalovací materiál nástrekovaný vo forme aerodisperzie pevných častíc v prúde vzduchu na povrch obalovaného substrátu v obalovacom bubne alebo fluidnej aparatúre simultánne s plastifikátorom, ktorý je nástrekovaný zo separátnej trysky. Plastifikátory sú najčastejšie nízkomolekulárne málo prchavé organické zlúčeniny, široko používané nielen vo farmaceutickom priemysle, ale aj v iných odvetviach. Pridávajú sa do obalovacích sústav na zníženie teploty skleneného prechodu, čím umožňujú zformovanie

filmu za nižšej teploty a zlepšujú flexibilitu a pevnosť obalu v ťahu¹. Kvapalnú plastifikáciu navlhčí práškový obalovací materiál a povrch obalovaného substrátu, čím podporí adhéziu častíc na povrch substrátu. Následne obalovací materiál vysušením vytvrdne na povrchu substrátu a vznikne súvislý film. Vytvorenie filmu je výsledkom rýchleho toku obalovacieho materiálu z trysky a jeho následnej deformácie vplyvom rýchlosti miešania častíc a ich vzájomných zrážok. Hrúbka vytvoreného filmu je daná množstvom nastrekovaných látok. Vzrastá so vzrastajúcou koncentráciou plastifikátora a obalovacieho materiálu, avšak na druhej strane prebytok plastifikátora môže viesť k vzniku veľmi mäkkého, či lepivého filmu¹.

Ako obalovací materiál sa tu najčastejšie používajú rozličné druhy Eudragit[®] (polymetakrylátové kopolyméry) alebo ethylcelulóza (EC). Okrem samotného obalovacieho materiálu sú tu používané už spomínané plastifikátory. Najčastejšie sa používajú polyoly ako glycerol, etylénglykol, propylénglykol a polyetylénglykoly. Ďalej cukry ako sorbitol, manitol a xylitol, masné kyseliny, a tiež aj rastlinné tuky a vosky¹⁴. Novo testované boli látky ako maniový škrob, pullulan a chitosan¹⁵.

Prakticky testované boli tablety s obsahom pankreatínu. Obalovanie prebiehalo vo fluidnom zariadení pri teplote 42 °C a ako obalovací materiál sa použila mikronizovaná HPMC. Ako plastifikátor sa použil roztok trietylciátritu s acetylovaným monoglyceridom (Myvacet). Ďalej boli použité aditívne látky ako talok, tekutý parafín, olivový olej, dietylftalát, triacetin, glycerylkaprylát, glycerin a propylénglykol, polyetylénglykoly (napr. PEG 400) a polysorbát 80. Pri hodnotení fyzikálnych vlastností sa zistilo, že takto obalené tablety vykazujú dostatočnú rezistenciu voči kyslému prostrediu v žalúdku, pričom došlo k výraznému skráteniu času výroby. Takto pripravená lieková forma sa môže použiť ako substitučná terapia nedostatku pankreatínu, prípadne na zmiernenie dyspepsie³.

2.3. Elektrostatické obalovanie

Technológia elektrostatického obalovania je vo farmácii využívaná vzhľadom na výhodné vlastnosti výslednej obalenej liekovej formy. Hrúbka vzniknutého obalu sa dá ľahko kontrolovať, obal je jednotný a v prípade potreby ofarbiteľný pigmentami¹. Okrem farmácie našla táto technológia uplatnenie aj v maliarstve, automobilovom priemysle a v metalurgii¹⁶. Jej história siaha do 50. rokov minulého storočia v USA, kedy sa použila na izoláciu elektrických komponentov pomocou epoxidových živíc¹⁷.

Elektrostatické obalovanie substrátu s obsahom liečivých látok je obtiažnejšie než obalovanie kovov, pretože majú slabšiu elektrickú vodivosť, čo vedie k ťažšiemu vytvoreniu tenkého obalu¹. Existujú však metódy na zvýšenie vodivosti. Za týmto účelom sa jadro pred obalovaním môže navlhčiť vodou. Ďalšou možnosťou je adícia polárnych skupín, napr. kvartérnych amoniových zlúčenín, ktoré sa najprv rozpustia v prchavom rozpúšťadle, a po následnej evaporácii prchavého rozpúšťadla vznikne na obalovanom substráte film. Film následne absorbuje vodu z atmosféry a tak vznikne elektricky vodivý nabobtnaný gél⁸.

Metódy elektrostatického obalovania sú dve, a to triboelektrická metóda alebo koronová metóda. V triboelektrickej metóde obalovacie častice prechádzajú triboelektrickou nástrekovou tryskou, ktorej vnútro je z polytetrafluoroetylénu, ktorý má výborné trecie vlastnosti, vďaka ktorým behom nástreku dôjde k nabitíu častíc. Prúdom vzduchu sú obalovacie častice vŕhané na povrch substrátu a priľnú na povrch, kde vytvoria súvislý obal. Metóda je ovplyvniteľná mnohými faktormi, ako je elektrický odpor, drsnosť povrchu obalovaného substrátu, teplota a relatívna vlhkosť prostredia. Jej výsledok a plynulosť sú preto ťažko predikovateľné. Z tohto dôvodu sa preferuje koronová metóda obalovania. V nej sa používa tryska, na konci ktorej sa nachádza elektróda v tvare ihly, na ktorú sa vkladá vysoké napätie. Prúd vzduchu sa tu ionizuje a zároveň častice prášku získavajú negatívny náboj a na substráte vytvárajú súvislý film. Pohyb častíc medzi tryskou a substrátom je riadený kombináciou elektrických a mechanických síl. Mechanické sily sú tvorené prúdom vzduchu a elektrické sily pochádzajú z elektrického poľa medzi elektródou a uzemneným obalovaným substrátom a medzi samotnými časticami prášku. Rozdiel medzi týmito dvomi metódami spočíva v tom, že u koronovej metódy vďaka ionizácii musí byť obalovaný substrát uzemnený, aby nezískal elektrický náboj. V triboelektrickej metóde k ionizácii nedochádza, lebo obalovacie častice získajú náboj trením, a teda obalovaný substrát uzemnený byť nemusí¹⁸.

Najčastejšie používané pomocné látky na obalovanie sú polyméry, ideálne s nízkou teplotou topenia (100–120 °C) a nízkou viskozitou, aby bol zabezpečený ich rýchly tok na povrch jadier. Preferované sú polyoxyetylény, cukorné alkoholy ako xylitol a nasýtené a nenasýtené masné kyseliny a ich estery, oleje a vosky⁸.

Takto obalovaný materiál môže obsahovať biologicky aktívnu látku, napr. pankreatické enzýmy, antikoagulačnú, antitrombotickú, fibrinolytickú, hemostatickú, látku proti dne, diagnostickú, imunosupresívnu, anorektickú a anti-neoplastickú¹⁹. V praxi sa môžeme stretnúť s liekom Chronocort[®] (obsahuje hydrokortizon na liečbu adrenálnej hyperplázie) od firmy Diurnal Group PLC. Jedná sa o kapsulu s modifikovaným uvoľňovaním hydrokortizonu, naplnenú uniformnými časticami, ktoré pozostávajú z vnútorného jadra s obsahom hydrokortizonu a vonkajšej vrstvy, ktorá je rozpustná až v tenkom čreve. Takáto lieková forma zabezpečí oneskorené uvoľňovanie a predĺženú absorpciu hydrokortizonu. Vďaka nasmerovaniu tejto liekovej formy do tenkého čreva a pravidelnému užívaniu ráno a večer je možné dosiahnuť farmakokinetický profil podobný cirka-diannému rytmu kortizolu. Tento liek by mal byť uvedený na trh koncom roku 2019 (cit.²⁰).

2.4. Tavenie

Táto technika bola prvýkrát použitá v roku 2004 na obalovanie tabliet s obsahom teofylínu. Je vhodná na použitie u termostabilných obalovaných substrátov, ktorých teplota tuhnutia je nižšia ako teplota tuhnutia obalovacieho materiálu¹.

Základom tejto metódy je natavenie všetkých obalovacích práškových materiálov a ich následná aplikácia na obalovaný substrát pomocou vháňacej trubice, na konci ktorej je umiestnená nástreková tryska. Počas celého procesu je nutné zabezpečiť podmienky tak, aby nedošlo k stuhnutiu a stvrdnutiu taveniny, a teda aby tavenina bola vháňaná na obalovaný substrát kontinuálne. Proces samotného obalovania prebieha vo fluidnom zariadení, na ktorý je pomocou vháňacej trubice napojený rezervoár. V rezervoári dochádza k natavovaniu obalovacieho materiálu najčastejšie elektrickým ohrievačom alebo infračervenou lampou^{1,21}.

Pri tejto metóde sa nepoužíva rozpúšťadlo ani plastifikátor. Adhézia častíc prášku je zabezpečená iba natavením termoplastickej voskovitej látky, ktorá na substráte vytvára obal, ktorého kvalita je závislá na rýchlosti a teplote nástreku¹. Výber teploty je mimoriadne dôležitý lebo obalovanie pri nízkych teplotách (okolo 40 °C) má za následok vznik hrubého obalu, ktorý vzniká veľmi pomaly, v dôsledku pomalej koalescencie častíc obalovacieho materiálu. Pri teplote okolo 60 °C je rýchlosť vzniku väčšia a obal tenší. Najrýchlejšia tvorba sa dosahuje pri teplote 100 °C za vzniku tenkého obalu²².

Najčastejšie používané obalovacie materiály sú vosky ako karnaubský, včelí a ryžový, ďalej hydrogenovaný sójový olej, kyselina stearová či kakaový olej²³.

Obalovanie tavením našlo svoje uplatnenie z dvoch dôvodov. Prvým je možnosť vytvorenia liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním a druhým dôvodom je maskovanie chuti. Konkrétnym príkladom jeho použitia sú pelety s obsahom chloridu bromhexinu v kombinácii so sulfátom salbutamolu, pripravené metódou extrúzie-sféronizácie s obalom z väčšieho vosku a cetylalkoholu s cieľom maskovania chuti. Teplota v obalovacej trubici bola približne 50 °C a natavený obalovací materiál bol nástrekovaný v niekoľkých vrstvách s 5 minútovými pauzami na vysušenie obalu. Organoleptická analýza dobrovoľníkmi dokázala kompletne zamaskovanie horkej chuti²⁴.

2.5. Elektrostatické obalovanie tavením a použitím plastifikátora

Táto metóda spája tri technológie: metódu elektrostatickú, metódu s použitím plastifikátora a obalovanie tavením. Uplatňuje sa pri nej kombinácia piatich síl, a to konkrétne tavenie častíc pôsobením tepla, zmáčanie povrchu pôsobením plastifikátora, elektrostatická príťažlivosť, hydrodynamické sily vznikajúce v dôsledku nástreku a mechanické sily vznikajúce rotáciou bubna⁷. Táto technológia sa zväčša používa na obalovanie tabliet, ale dá sa použiť aj na obalenie peliet a kapsúl¹⁹.

Proces obalovania zahŕňa vloženie obalovaného substrátu do komory rotačného, elektricky uzemneného obalovacieho bubna, nastriekania obalovacieho materiálu s plastifikátorom a vytvrdzovania obalu. Počas procesu dochádza k zahrievaniu substrátu prúdom vháňaného vzduchu alebo priamo zahriatím steny bubna¹. Pri obalovaní sa uplatňuje elektrostatická príťažlivosť medzi uzemneným substrátom a elektricky nabitým obalovacím mate-

riálom, a hydrodynamické sily, ktoré zabezpečujú adhéziu obalovacieho prášku na substrát²⁵. Adhézia je tak silná, že zabráňuje abrázii výslednej liekovej formy v dôsledku vzájomných zrážok a výsledný obal liekovej formy je kompaktný a rovnomerný²⁶. Odpor medzi rovnako nabitými časticami na povrchu zároveň podporuje rovnomernú distribúciu častíc prášku a bráni zlinutiu malých liekových foriem, ako sú napríklad pelety²⁵.

Ako pomocné látky sa okrem bežných plastifikátorov využívajú prírodné a syntetické polyméry ako sú akrylátové deriváty (Eudragit[®] RS, RL, L, E a Acryl-eze[®]). Sú to filmotvorné látky, ktoré na povrchu obalovaného substrátu vytvoria uniformný a jemný film. Ich voľbou a koncentráciou sa dajú upraviť vlastnosti výslednej liekovej formy. Použitie veľkého množstva má za následok vznik hrubého obalu, avšak nelepivého. V porovnaní s klasickou technológiou za použitia plastifikátora, vzhľadom na prítomnosť elektrostatických síl, je možné použiť menšie množstvo filmotvornej látky, čím sa dá vyhnúť vzniku lepkavého filmu a znížiť spotreba plastifikátora¹.

Technológia bola testovaná pri obalovaní peliet s obsahom propranololu hydrochloridu, ktorý sa používa na liečbu arteriálnej hypertenzie. Na vytvorenie obalu sa použila prášková zmes tvorená mikronizovanou EC a talkom, ktorá sa v aerodisperzii rozprášila na povrch peliet, kde bola viazaná elektrostatickou silou. Za účelom fixácie prachového obalu a k dosiahnutiu neskoršej koalescencie častíc EC sa zároveň separátnou tryskou nástrekovala zmes plastifikátora (trietylcitrát alebo acetyltributylcitrát) spolu so spojivom (HPMC). Po tepelnom ošetrení pri teplote 60–80 °C a pri rozdielnej relatívnej vlhkosti sušiaco vzduchu (60–100 %) dochádzalo po dobu 2–24 h vďaka sklovitému prechodu k vytvoreniu filmu. Pri porovnaní produktu s identickým zložením obalu, kde bola celá obalovacia zmes nástrekovaná vo forme vodnej disperzie, došlo k porovnateľným disolučným profilom a zároveň k výraznej úspore času²⁷.

2.6. Suché obalovanie superkritickým plynom

Technológia obalovania v superkritických plynch sa napriek technickej a ekonomickej náročnosti našla uplatnenie vo farmaceutickom priemysle. Využíva sa na výrobu obalovaných práškov, nanočasticových suspenzií, mikrosfér, mikrokapsúl a aj pomocných látok^{7,24}.

O superkritickom plyne hovoríme vtedy, keď teplota a tlak prekročia jeho kritické hodnoty a ten nadobudne hustotu kapaliny a viskozitu plynu. Jeho použitím sa dosiahne kompletná penetrácia obalovacej zmesi do povrchovej vrstvy substrátu. Následne tento plyn zabezpečí rozpustenie obalovacieho materiálu, a po aplikácii na obalovaný substrát sa vyformuje film^{7,26}.

Obalovanie prebieha vo fluidnej aparatúre s autoklávom, ktorý zabezpečí tlak a teplotu potrebnú na vytvorenie superkritického plynu. V prvom kroku je plyn stlačený do kvapalného stavu a obalovací materiál je v ňom rozsuspendovaný. Po zapnutí autoklávu, po prekročení kritických hodnôt teploty a tlaku, sa zo stlačeného plynu stane superkritický plyn a obalovací materiál sa

v ňom rozpustí. Táto zmes je potom špeciálne upravenou tryskou vháňaná na obalovaný substrát vo forme sprejového mraku, ktorý po dopade vytvorí na jeho povrchu súvislú vrstvu obalu^{28–30}.

Zlúčeniny, ktoré sú používané ako obalovacie materiály (mono-, di- a triglyceridy rôznych mastných kyselín, mastné alkoholy a kyseliny, vrátane ich zmesí) sú v superkritickom plyne ťažko rozpustné. Preto sa do plynu pridávajú organické látky, ako napríklad metanol, alebo stabilizéry, ako sú fluorované akrylované polyméry (napr. zmes 4,4'-azobis-4-kyanopentanoylchloridu s 1,1,2,2-tetrahydroperfluorodekanolom), čím sa zabezpečí rozpustenie obalovacieho materiálu v superkritickom plyne²⁸.

Bežne používané superkritické plyny sú oxid uhličitý, etylén, etán, fluoroform a amoniak ad. Niektoré sú však horľavé a toxické, a preto je ich použitie vo farmaceutickej technológii limitované²⁴. Ideálnym superkritickým plynom na farmaceutické použitie je oxid uhličitý. Nielenže je lacný a dostupný vo vysokej čistote, ale aj manipulácia s ním je bezpečná. Navyše je recyklovateľný a teda neprispieva k environmentálnemu znečisteniu. Jeho kritická teplota je ~31 °C a má relatívne nízky kritický tlak (73,8 bar). Je nepolárny, netoxický, nehorľavý a môže byť použitý aj ako kosolvent na zvýšenie rozpustnosti niektorých liečiv³¹.

V praxi sa pomocou tejto metódy obalil kryštalický albumín z bovinného séra, ktorý sa môže použiť ďalej na imunologické analýzy⁸. Na obalovanie sa ako superkritický plyn použil oxid uhličitý. Ako obalovací materiál bol použitý Dynasan® 114 (trimyristin) alebo Gelucire 50/02 (zmes glyceridov polyetylénglykolu). Obalovací materiál a kryštály albumínu z bovinného séra boli umiestnené do fluidnej aparatury s autoklávom. Najprv sa uzavretý autokláv zohrieva a bol doňho vháňaný oxid uhličitý, až kým sa nedosiahli superkritické podmienky (v prvej fáze 45 °C a 200 bar). Tieto podmienky boli udržiavané po dobu jednej hodiny, počas ktorej sa obalovací materiál rozpúšťal. Ochladenie autoklávu zo 45 °C na –18 °C spôsobil zníženie tlaku (z 200 na 60 bar) a fázovú premenu oxidu uhličitého, čím v oxide uhličitom vykryštalizoval obalovací materiál na kryštáloch albumínu z bovinného séra a tým ho obalil. V poslednej fáze sa teplota autoklávu ustálila na teplotu okolitého prostredia a tlak na atmosférický. Následne sa zozbierali obalené kryštály albumínu z bovinného séra a uchovávali sa v chladnom prostredí na ďalšie testovanie³².

2.7. Fotopolymerizácia

Technológia fotopolymerizácie, tiež známa ako technológia vytvrdzovania svetlom predstavuje chemickú metódu obalovania a prebieha vysokou rýchlosťou za izbovej, prípadne nižšej teploty²⁶. Je energeticky nenáročná, znižuje procesný čas a je možné ňou obalovať aj termolabilné látky²⁸. Dá sa ňou obaliť akýkoľvek typ častíc. Jedinou podmienkou je ich veľkosť. Častice by nemali byť menšie ako 1 μm, pretože takéto malé častice rozptyľujú svetlo, čo by viedlo k znemožneniu procesu fotopolymerizácie³³.

Mechanizmom fotopolymerizácie je proces využíva-

júci svetlo na iniciáciu a propagáciu polymerizácie. Podstatou tejto polymerizácie je prechod prepolymeru z kvapalnej fázy do fázy tuhej, čím vznikne súvislý film. Technologický proces fotopolymerizácie pozostáva z troch hlavných krokov: ožiarenia UV alebo VIS zdrojom svetla, ktorý je zodpovedný za začiatok polymerizácie; použitia prepolymerov, ktoré po zosieťovaní vytvoria obal, a katalyzátorov, ktoré iniciujú zosieťovanie prepolymeru. Katalyzátory pohltia svetlo, excitujú sa a následne indukujú zosieťovanie prepolymeru³⁴.

V tejto technológii sa katalyzátory delia do dvoch skupín. Prvú skupinu tvoria fotoiniciátory, ktoré sa excitujú, čo vedie k vzniku voľných radikálov, ktoré iniciujú vytvrdenie monoméru a prepolymeru. Druhú skupinu tvoria fotosenzitizéry, ktoré sa excitujú, a odovzdajú svoju excitáciu energii monoméru, ktorý sa následne spojí s inou neexcitovanou molekulou monoméru, čím sa začne formovať obal⁸. Ako fotoiniciátory sa používajú deriváty benzofenónu, benzoínu, acetofenónu alebo benzilu. Medzi bežne používané fotosenzitizéry sú zaradované látky, ktoré majú fotosenzitívnu skupinu ako je vinyl, akryloyl, methakryloyl, allyl, vinyléter či akrylamid. Najčastejšie používaným fotosenzitizérom je pentaerythritol triakrylát^{35,36}.

Proces obalovania prebieha tak, že obalovaný substrát sa vloží do obalovacieho bubna, z ktorého vychádza trubica, cez ktorú je do sústavy vháňaný dusík, vytlačujúci kyslík, ktorý by mohol negatívne ovplyvniť fotopolymerizáciu. Cez malý otvor v trubici sa nadávkuje prepolymer a katalyzátor, a tryskou sa rozpráši v obalovacom bubne. Následne je táto zmes v bubne vystavená pôsobeniu svetla. Po osvetlení dôjde k zosieťovaniu prepolymeru na povrchu obalovaného substrátu a tak vznikne súvislý obal³⁴.

Technológia fotopolymerizácie našla široké uplatnenie hlavne v stomatológii na výrobu stomatologických výplní a preventívnu liečbu zubných kazov. Vo farmaceutickej technológii obalovania liekových foriem je stále v štádiu výskumu. Napríklad, bolo testované obalovanie inertných sacharidových jadier s obsahom modrého farbiva k simulácii uvoľňovania prípadného liečiva. Obalovanie prebiehalo tak, že jadrá boli vložené do obalovacieho bubna, na ktorý bola napojená trubica, cez ktorú bol vháňaný dusík. Cez malý otvor sa do sústavy nadával fotoiniciátor benzoínmetyléter a prepolyméry akryloxypropylmetylsiloxan a dimetylsiloxan. Následne bola do sústavy rozprášená zmes laktózy, PEG 8000, chloridu sodného a kroskarmelózy sodnej na vytvorenie pórov v obale, aby bolo zabezpečené teoretické uvoľňovanie modrého farbiva z jadier. Nakoniec táto sústava bola vystavená UV svetlu a došlo k vyformovaniu obalu. Testovala sa aj varianta, kde miesto zmesi laktózy a chloridu sodného sa na vytvorenie pórov použil sodný glykolát škrobu. Po prevedení disolučných skúšok bolo zistené, že zmes laktózy s chloridom sodným sa javí ako vhodnejšia pre vyformovanie pórov na zabezpečenie uvoľňovania farbiva z jadier. Bolo totiž zistené, že v disolučnom médiu sa táto zmes rozpustí, čím vzniknú póry. Po následnom vzájomnom pospájaní pórov vznikli v obale kanálky, cez ktoré sa uvoľňovalo testované farbivo. V prípade použitia glykolátu škrobu

Tabuľka I
Porovnanie jednotlivých typov suchého obalovania

Typ suchého obalovania	Materiál na vytvorenie obalu	Rozpúšťadlo	Filmotvorné faktory
Lisovanie	celulóзовé deriváty: HPMC, HPC, HEC, CMC	nie	tlak
Obalovanie použitím plastifikátora	obaľovací materiál: Eudragit® RS a RL, EC plastifikátory: glycerol, PEG, cukry, mastné kyseliny, rastlinné tuky a vosky	malé množstvo	teplo
Elektrostatické obalovanie	nasýtené a nenasýtené mastné kyseliny a ich estery, oleje a vosky	nie	elektrický náboj a teplo
Tavenie	termoplastické látky: tuky, oleje a vosky	malé množstvo	teplo
Elektrostatické obalovanie tavením a použitím plastifikátora	obaľovací materiál: Eudragit® RS a RL, EC plastifikátory: glycerol, PEG, cukry, mastné kyseliny, rastlinné tuky a vosky	malé množstvo	elektrický náboj a teplo
Suché obalovanie superkritickým plynom	obaľovací materiál: tuky, mastné alkoholy, mastné kyseliny superkritický plyn: oxid uhľičitý, etylén, etán, fluoroform a amoniak	nie	zmena fyzikálno-chemických vlastností plynu
Fotopolymerizácia	prepolyméry: napr. akryloxypopylmetylsiloxan katalyzátory: deriváty benzofenónu, benzoínu, acetofenónu alebo benzilu a.i. látky na vyformovanie pórov: napr. sodný glykolát škrobu	nie	svetlo

došlo k nabobtnaniu, a nevznikli tak póry ani kanáliky pre uvoľnenie testovaného farbiva³⁴.

3. Záver

Technológia suchého obalovania je dnes platnou alternatívou skôr viac používaného vlhkého obalovania. Prináša výhody hlavne tam, kde sa pracuje s hydrolyzujúcimi liečivami, alebo kde bolo nutné používať organické rozpúšťadlá. Pre niektoré firmy začala byť vyhľadávaná hlavne v dobe, kedy vyšla do platnosti legislatíva, ktorá volala k zodpovednosti za znečistenie životného prostredia organickými polutantami konkrétneho výrobcu^{37,38}. Tento prehľadový článok poskytuje základný popis jednotlivých typov technológie suchého obalovania a takisto aj ich vzájomné porovnanie v tab. I.

Zoznam skratiek

CMC	karboxymethylcelulóza
EC	ethylcelulóza
HEC	hydroxyethylcelulóza
HPC	hydroxypropylcelulóza
HPMC	hydroxypropylmethylcelulóza
OSDRC	one step dry coating (jedenokrokový systém suchého obalovania)
PEG	polyetylénglykol

LITERATÚRA

1. Veselý, M., Čapek, P., Diblíková, P., Höferová, A., Zámstný, P.: Chem. Listy 109, 51 (2015).

2. Edgren D. E., Theeuwes F. (Alza Corp): EP0339811A2.
 3. Obara S., Maruyama N., Nishiyama Y., Kokubo H.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 51 (1999).
 4. Akzo Nobel: *Complete guide to powder coatings*. Akzo Nobel, 1999.
 5. Belder E. G., Rutten H. J. J., Perera D. Y.: Prog. Org. Coat. 42, 142 (2001).
 6. Porter S. C., Woznicki E. J. (Colorcon Inc.): US4543370A.
 7. Dhuppe S., Mitkare S. S., Sakarkar D. M.: Int. J. Pharm. Sci. Res. 3, 1976 (2012).
 8. Bose S., Bogner R. H.: Pharm. Dev. Technol. 12, 115 (2007).
 9. Gonsel W. C., Dusel R. G., v knihe: *Pharmaceutical dosage forms*, kapitola 5, str. 248. Marcel Dekker, Inc, New York 1989.
 10. Ozeki Y., Watanabe Y., Inoue S., Danjo K.: Int. J. Pharm. 267, 69 (2003).
 11. Ozeki Y., Watanabe Y., Inoue S., Danjo K.: J. Controlled Release 95, 51 (2004).
 12. Chan E. S., Zhang Z.: Process Biochem. 40, 3346 (2005).
 13. Dobšíková R., Blahová J., Franc A., Jakubík J., Mikulíková I., Modrá H., Novotná K., Svobodová Z.: Neuroendocrinol. Lett. 33, 96 (2012).
 14. Vieira M. G. A., da Silva M. A., dos Santos L. O., Beppu M. M.: Eur. Polym. J. 47, 254 (2011).
 15. Zhang P., Zhao Y., Shi Q.: Carbohydr. Polym. 153, 345 (2016).
 16. Qiao M., Zhang L., Ma Y., Zhu J., Chow K.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 76, 304 (2010).
 17. Bailey A. G.: J. Electrostat. 45, 85 (1998).

18. Jaimini M., Jain A., Sharma S. K., Mohan, S.: *Indian J. Pharm. Biol. Res.* 2, 108 (2014).
19. Hogan J. E., Page T., Reeves L., Staniforth J. N. (Phoqus Ltd): US7008668B2.
20. Whitaker M. J., Debono M., Huatan H., Merke D. P., Arlt W., Ross R. J.: *Clin. Endocrinol.* 80, 554 (2014).
21. Foppoli A. A., Maroni A., Cerea M., Zema L., Gazzaniga A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43, 1919 (2017).
22. Cerea M., Zheng W., Young C. R., McGinity J. W.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 279, 127 (2004).
23. Jannin V., Cuppok Y.: *Int. J. Pharm.* 457, 480 (2013).
24. Patil A., Chafle S., Khobragade D., Umathe S., Avari J.: *Int. Res. J. Pharm.* 8, 169 (2011).
25. Patel V. R., Patel N. B., Rathod D. M., Modasiya M. M. K., Punasiya S. A.: *J. Pharm. Res.* 5, 2298 (2012).
26. Patel R. P., Prajapati H. D., Baria A. H.: *Int. J. Pharm. Clin. Res.* 1, 55 (2009).
27. Pearnchob N., Bodmeier R.: *Int. J. Pharm. (Amsterdam, Neth.)* 268, 1 (2003).
28. Kazarian S. G.: *J. Polym. Sci., Part C+* 42, 78 (2000).
29. Vogt C., Schreiber R., Werther J., Brunner G.: *Chem. Eng. Technol.* 27, 943 (2004).
30. Theis C., Ribeiro Dos Santos I., Richard J., Vandeveld V., Rolland H., Benoit J. P.: *J. Microencapsulation* 20, 87 (2003).
31. Brunner G.: *J. Food Eng.* 67, 21 (2005).
32. Ribeiro Dos Santos I., Richard J., Thies C., Pech B., Benoit J. P.: *J. Microencapsulation* 20, 110 (2003).
33. Rueggeberg F. A.: *Dent. Mater.* 27, 39 (2011).
34. Bose S., Bogner R. H.: *AAPS PharmSciTech* 8, E1 (2007).
35. Moore J. E. (General Electric Co): US4902725A.
36. Berner G. (Ciba-Geigy Corp): US4284485A.
37. Lépesová K., Mackulák T., Birošová L.: *Chem. Listy* 111, 374 (2017).
38. Malá R., Jirásková J., Rabišková M.: *Chem. Listy* 108, 1046 (2014).

M. Garajová, A. Franc, J. Muselík, and D. Vetchý
*(Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy,
 University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences
 Brno): Powder Coating Technology*

Dry coating is often used technology for preparation of solid pharmaceutical forms. It brings more benefits than the typically used wet coating technology. The powder, which is used as coating material, can be used immediately, has less environmental impact and enhances mechanical and aesthetic properties of final pharmaceutical form. Many technologies have been developed, being generally classified into the following types: compression coating, hot-melt coating, supercritical fluid coating, plasticizer dry coating, electrostatic dry coating, photocurable dry coating and modified plasticizer-electrostatic-heat dry coating. This review summarizes basic principles of dry coating technologies, their benefits and disadvantages and provides a comparison of them.

Keywords: dry coating, coat, core, coating material