

Использование EMDEX® в новой рецептуре таблеток Цетиризин, не содержащих лактозу

Резюме

Лактозу, полученную с помощью метода распылительной сушки, широко используют в фармацевтической промышленности как наполнитель и связующий компонент. К сожалению, многие люди не способны переваривать лактозу. Следовательно, необходимо найти альтернативу использованию лактозы в лекарственных средствах, обеспечив их пригодность для пациентов, которые не переносят лактозу. EMDEX®, полученной с использованием метода распылительной сушки, является перспективной заменой лактозы, так как данное вспомогательное вещество имеет схожие характеристики при производстве твердых лекарственных форм.

Целью данного исследования является изучение новой рецептуры таблеток Цетиризина, не содержащих лактозу. EMDEX® успешно использовали в качестве заменителя лактозы в новой рецептуре таблеток Цетиризина, что привело к сопоставимым значениям таких показателей качества таблеток относительно рецептуры с лактозой, как прочность на сжатие, распадаемость и профиль растворения. Кроме того, благодаря введению в состав EMDEX® были достигнуты отличная сыпучесть и низкая сила выталкивания во время процесса таблетирования.

Введение

Цетиризина дигидрохлорид относится к группе антигистаминных препаратов второго поколения и используется в терапии сенной лихорадки, аллергии, отека Квинке и крапивницы. В качестве антагониста H1-рецепторов Цетиризин устраняет симптомы аллергических реакций путем временного блокирования действия гистамина на H1-рецепторы. Цетиризин – один из наиболее распространенных антигистаминных препаратов, являющихся блокаторами H1-рецепторов. Но практически все таблетки Цетиризина, присутствующие на рынке, содержат лактозу, что делает их непригодными для пациентов с непереносимостью этого вещества.

Приблизительно 3 % мирового населения страдает от непереносимости лактозы, проявляющейся в неспособности переваривать молочный сахар – лактозу. Непереносимость лактозы обусловлена дефицитом фермента лактазы, который расщепляет лактозу на глюкозу и галактозу. Это приводит к возникновению симптомов со стороны пищеварительного тракта, таких как боль в животе, вздутие, диарея и тошнота. Почти у всех новорожденных фермент лактаза вырабатывается в достаточном количестве, но приблизительно у 75 % взрослых людей активность лактазы нарушена. Наибольшее распростра-

нение непереносимости лактозы отмечено у значительной части населения Азии и Африки. Учитывая это, для разработки безлактозных лекарственных средств очень важно использовать альтернативные вспомогательные вещества.

Потенциальной заменой лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки, является EMDEX®, пригодный для процесса прямого прессования, водорастворимый наполнитель и связывающее вещество для таблеток. EMDEX® состоит на 95 % из глюкозы моногидрата и на 5 % из олигосахаридов, полученных в результате ферментативного гидролиза крахмала. EMDEX® соответствует требованиям монографии USP «Dextrates». Благодаря сопоставимости с лактозой, полученной с помощью метода распылительной сушки, а также технологическим характеристикам EMDEX® является перспективной заменой лактозы.

Проект исследования

Целью данного исследования является замена лактозы в рецептуре таблеток Цетиризин (Reactine®) на EMDEX®. Разработано два варианта новой рецептуры таблеток Цетиризин: лактозосодержащая, наиболее близкая к оригинальному составу, и безлактозная, содержащая EMDEX®, который заменяет лактозу, высушенную с помощью метода распыления. Оба состава спрессованы в таблетки такого же формата и размера, как и оригинальный состав, под давлением прессования в диапазоне от 2 до 15 кН. Сравнение проводили по таким показателям: для таблеточной массы – сыпучесть и сила выталкивания; для ядер-таблеток – прочность на сжатие и прочность на истирание. Кроме того, были получены таблетки, покрытые оболочкой, с такой же прочностью, что и у оригинального состава. Проводили сравнение распадаемости и профиля растворения разработанных модельных таблеток и таблеток Цетиризина с оригинальным составом.

Характеристики EMDEX® и лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки

Сравнение характеристик EMDEX® и лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки, продемонстрировало сходство данных вспомогательных веществ (табл. 1). Оба вспомогательных вещества хорошо растворимы в воде, представляют собой кристаллические порошки с пористой структурой и сферической формой частиц (рис. 1). Форма частиц в сочетании с высокой насыпной плотностью позволяют достичь отличной сыпучести EMDEX® и лактозы, полученной с использованием метода рас-

Таблица 1. Характеристики EMDEX® и лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки

Параметры	EMDEX®	Лактоза, высушенная распылением
Размер частиц d50, (µm)	190 – 220	130 – 160
Насыпная плотность, (г/л)	600 – 700	600 – 700
Насыпная плотность после уплотнения, (г/л)	700 – 800	700 – 800
Индекс Flodex, (мм)	4	4
Растворимость в воде, (г/л)	1000	220

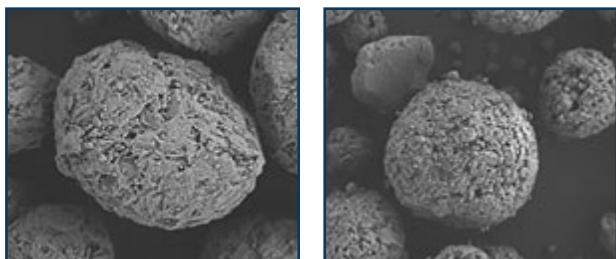


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия. Изображение EMDEX® (слева) и лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки (справа)

пылительной сушки. Кроме того, оба вспомогательных вещества подходят для процесса прямого прессования и при наложении давления деформируются главным образом путем хрупкого разрушения.

Референтное лекарственное средство

В качестве референтного лекарственного средства был выбран Реактин®. Лекарственная форма – покрытые пленочной оболочкой таблетки, содержащие 10 мг цетиризина дигидрохлорида. Внешний вид таблеток: белые продолговатые таблетки с линией разлома, 4 x 10 мм. Характеристики: масса 120 мг, прочность 79 Н (рис. 2).

Помимо цетиризина дигидрохлорида в Реактине® содержатся микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и лактозы моногидрат в качестве наполнителя и сухого связывающего вещества, кремния диоксид в качестве скользящего вещества и магния стеарат в качестве смазывающего вещества. Таблетки покрыты Opadry® Y-1-7000, который состоит из гипромеллозы, титана диоксида и Макрогола 400.

JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

PROSOLV® Высокофункциональные вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрий Крахмала Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®, HEWETEN®
Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®
Декстраты

VIVAPHARM® Povidones
Повидоны и Коповидоны

Функциональные Наполнители

ARBOCEL®
Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®
Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция, Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат

COMPACTROL®
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres
Сахарные pellets, без ГМО

Лубриканты

PRUV®
Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®
Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®
Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®
Полисахариды Соя

VIVAPHARM® Cropsvidone
Поливинилпирролидон, поперечно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Добавки Кальция

CALCIUM CARBONATE
Кальция Карбонат

PressCAL®
Композиты для Прямого Прессования на основе Кальция Карбоната

Покрывания

VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC
Гипромеллоза

Технологии

PROSOLV®
Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

Project **CELONIC**
Члены семейства JRS Pharma



Рис. 2. Референтное лекарственное средство (Реактин®)

Новая рецептура таблеток Цетиризина

Количественный состав лактозосодержащей рецептуры приведен в табл. 2. Соотношение МКЦ и лактозы моногидрата в таблетках с оригинальным составом оценивали путем разделения водорастворимых и нерастворимых компонентов с последующим взвешиванием. Водорастворимая фракция содержала АФИ, но основная ее часть приходилась на лактозы моногидрат, в то время как нерастворимая в основном представляла собой МКЦ. Выявлено следующее: в составе рецептуры примерно 30 % МКЦ и 59,7 % лактозы моногидрата. Кроме того, в состав входили 1 % кремния диоксид и 1 % магния стеарат. В рецептуре 2 лактозы моногидрат был заменен EMDEX®.

Таблица 2. Рецептура таблеток Цетиризина (120 мг общая масса)

Состав		Рецептура 1, (лактоза) (%)	Рецептура 2, (EMDEX®) (%)
Цетиризина дигидрохлорид		8.3	8.3
Микрокристаллическая целлюлоза	VIVAPUR® 102	30.0	30.0
Лактозы моногидрат	FlowLac® 100	59.7	-
Декстраты	EMDEX® non GMO	-	59.7
Кремния диоксид	Aerosil® 300	1.0	1.0
Магния стеарат	Ligamed® MF-2-V	1.0	1.0
Опадри® Y-1-7000	VIVACOAT® PC-1P-101	Дополнительно	Дополнительно
	Сумма:	100.0	100.0

Результаты и обсуждение Сыпучесть и характеристики таблеток и ядер-таблеток

При определении сыпучести, силы выталкивания и прессируемости лактоза и EMDEX® в составе показали аналогичные результаты (см. рис. 1). Оба состава характеризовались отличной сыпучестью и, как результат, очень низким индексом Flodex – 8 мм. Сила выталкивания обоих составов составляла менее 200 Н даже при высоком давлении прессо-

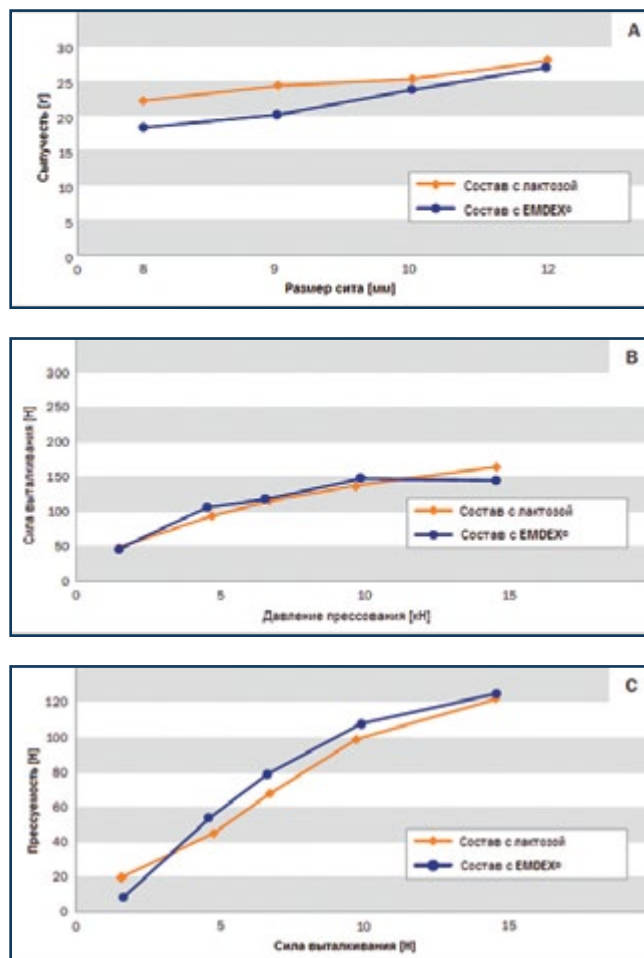


График 1. Сыпучесть (а), сила выталкивания (в) и прессируемость (с) рецептуры на основе лактозы и EMDEX®

Таблица 3. Прочность на истирание рецептуры на основе лактозы и EMDEX®

	Прочность на истирание		
	2 кН	5 кН	≤ 7 кН
Рецептура с EMDEX®	п.а.	0.06	< 0.1
Рецептура с лактозой	п.а.	0.26	< 0.1

вания (15 кН), при этом таблетки имели необходимую прочность. Таблетки обоих составов имели очень низкую прочность на истирание. Даже при умеренных значениях давления прессования (≥ 7 кН) прочность на истирание уменьшилась до менее 0,1 % (табл. 3).

Таблетки, покрытые оболочкой

Для получения таблеток с прочностью около 80 Н, измеренной на таблетках Реактин®, получены ядра с прочностью 50 Н, которые затем были покрыты пленочной оболочкой (прирост по массе составил 4 %). Для обоих составов определено минимальное значение давления прессования, составившее соответственно 5,75 и 4,15 кН, что необходимо для получения ядер с требуемой прочностью (табл. 4). После нанесения покрытия прочность таблеток составила 76 и 80 Н для рецептуры на основе лактозы и EMDEX® соответственно. Таблетки, покрытые оболочкой, распадались в течение 3 мин. Их масса и высота соответствовали таковым таблеток Цетиризина с оригинальным составом.

Параметры	Реактин®	Рецептура 1 (лактоза) (%)	Рецептура 2 (EMDEX®) (%)
Прессуемость (Н)	79	76	80
Давление прессования, кН	-	5.75	4.15
Распадаемость, с	< 3 мин	< 3 мин	< 3 мин
Масса таблетки, мг	120	128	126
Высота таблетки, мм	3.2	3.4	3.5

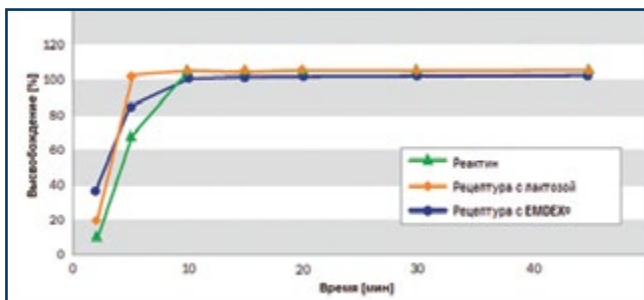


График 2. Профиль растворения таблеток на основе лактозы и EMDEX® и их сравнение с референтным лекарственным средством Реактин®

Профили растворения таблеток с рецептурой на основе лактозы и EMDEX® (так же как и для таблеток Реактин®) продемонстрировали высокую сходимость (см. рис. 2). Только в течение первых нескольких минут можно было наблюдать небольшие колебания высвобождения Цетиризина из таблеток с различными рецептурами, но уже через 10 мин во всех таблетках происходило полное высвобождение всего количества Цетиризина в среду растворения.

Заключение

Как и лактоза, высушенная с помощью метода распыления, EMDEX® является водорастворимым наполнителем – сухим связывающим веществом за счет фрагментирования под действием давления прессования. EMDEX® и лактоза, высушенная с использованием метода распыления, демонстрируют большое сходство по морфологии частиц, насыпной плотности и сыпучести, поэтому EMDEX® идеально подходит в качестве замены лактозы, полученной с помощью метода распылительной сушки, для новой рецептуры таблеток Цетиризина для людей, которые не переносят лактозу. Рецептура на основе EMDEX® была полностью эквивалентна таковой таблеток, полученных по рецептуре на основе лактозы, и референтного лекарственного средства Реактин® в отношении сыпучести и технологических характеристик таблеток, таких как прессуемость, распадаемость и профиль растворения.

По всем вопросам по статье, технической поддержке и заказу образцов можно обращаться к сотрудникам компании ООО «Реттенмайер Рус»

Больше информации представлено на сайте www.jrspharma.com



- Excipients • Coatings
- Biopharma Services • Technical Services

Контактная информация:

ООО «Реттенмайер Рус»
Россия, Москва, 115280,
ул. Ленинская Слобода, д. 19 стр. 1,

Тел. :+7(495) 276-14-94
Александра Гайченко, Светозар Пчелинцев
www.rettentmaier.ru, www.jrspharma.com

