

Опыт успешного применения ProSolv SMCC® – в технологии прямого прессования препаратов, содержащих растительные экстракты

Д-р Тобиас Хесс,
руководитель R&D центра
JRS Pharma,
Хольцмюлле 1, Д-73494,
Розенберг, Германия

Антон Морозов,
руководитель направления
«Фармацевтика»,
ООО «Реттенмайер Рус»
(филиал концерна JRS
Pharma в России).
РФ, г. Москва, 115280,
ул. Ленинская Слобода, 19,
стр. 1.

Разработка и производство таблеток с высоким содержанием активных веществ – это сложный технологический процесс. Как правило, сухие растительные экстракты, используемые в качестве активных ингредиентов в изготовлении таблеток, представляют собой мелкий, трудно прессуемый, гигроскопичный липкий порошок со слабыми реологическими свойствами

Сложное взаимодействие таких растительных компонентов, как Гинкго билоба (*Ginkgo biloba*), или комбинация сенны александрийской (*Cassia senna*) и мелиссы лекарственной (*Melissa officinalis*), с другими составляющими таблетки, является главным объектом внимания в технологии приготовления лекарственных средств (ЛС). Основная проблема в производстве таблеток с высоким содержанием сухих растительных экстрактов состоит в длительной дезинтеграции, которая влияет на высвобождение активных веществ.

Прямое прессование представляет собой простой и рентабельный процесс производства таблеток. Новое поколение эффективных многофункциональных вспомогательных веществ является оптимальным наполнителем, главное преимущество которого состоит в возможности создания рецептур со «сложными в использовании» активными веществами. Таким образом, технология прямого прессования становится реальной для любых лекарственных препаратов. В отличие от традиционно используемых вспомогательных веществ, вещества нового поколения характеризуются высоким уровнем прессуемости, текучести,

отличными характеристиками смешивания и лубрикации. ProSolv SMCC® (комплексное соединение микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и двуокиси кремния) – запатентованная технология, которая может значительно улучшить процесс изготовления таблеток. ProSolv SMCC® получен путем совместной обработки смеси МКЦ 98 % и коллоидного диоксида кремния (КДК) 2 %. КДК равномерно распределяется по поверхности целлюлозы (рис. 1 и 2), увеличивая удельную поверхность в пять раз в отличие от традиционной МКЦ. В данной статье описывается успешное применение ProSolv SMCC® в разработке растительных ЛС, где технология прямого прессования заменяет влажную грануляцию. Влажная грануляция является наиболее распространенным способом улучшения реологических свойств растительных экстрактов. Однако, из-за высокой гигроскопичности растительных экстрактов, вода, используемая в процессе влажной грануляции, может привести к необратимым химическим процессам – гидролизу, окислению. Технология прямого прессования считается наиболее приемлемой

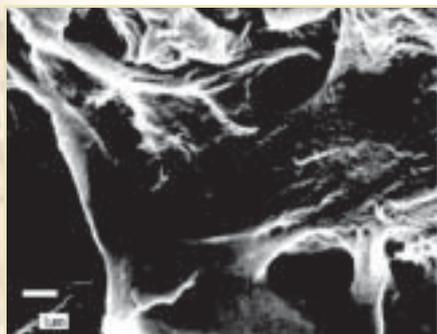


Рис. 1. СЭМ (сканирующий электронный микроскоп) фотография МКЦ. Поверхность гладкая, удельная поверхность намного меньше, чем у силикатированной МКЦ

для особо чувствительных к влаге материалов, а именно – растительных экстрактов. Отличные свойства ProSolv SMCC® – формуемость, текучесть и смешиваемость – позволяют заменить традиционные вспомогательные вещества, используемые во влажной грануляции. Увеличившаяся удельная поверхность, высокий показатель шероховатости поверхности, по сравнению с традиционной МКЦ, улучшают дисперсность активных веществ и стабильность порошковой смеси и таблетки.

Следующие исследования наилучшим образом демонстрируют функциональность ProSolv SMCC®, преимущество прямого прессования над влажной грануляцией.

ПРИМЕР 1. Натуральное растительное слабительное (Natural Herbal Laxative)

К роду Sennae принадлежит более 200 видов, главным образом, тропических растений семейства Бобовых, подсемейства Цезальпиниевых, которые в качестве активных ингредиентов содержат производные атрахинонов, действие их глюкозидов происходит в нижнем отделе кишечника. Применяется при запорах, улучшает перистальтику толстой кишки.

Мелисса лекарственная (Melissa officinalis) относится к семейству Lamiales, Средиземноморский регион. Растения обладают

как антибактериальными, противовирусными, так и седативными свойствами. Сочетание Cassia senna и Melissa officinalis хорошо известно как слабительное средство в традиционной медицине. Оба экстракта характеризуются выраженными текучестью и формуемостью.

Разработать рецептуру для прямого прессования таблетки весом до 210 мг, включающую два экстракта, представляло особо сложную задачу. Наш клиент добился успехов, используя ProSolv SMCC®. Конечный результат представлен в таблице 1. Необходимо выбрать хорошее связующее вещество, чтобы достигнуть нужной твердости таблетки при высокой дозировке (62,5 %) растительных экстрактов и преодолеть проблемы, связанные с текучестью. Данная задача была решена при помощи многофункционального вещества ProSolv SMCC®. Как показано в таблице 1, клиент использовал только 30 % ProSolv SMCC® в качестве связующего вещества, что было вполне достаточно для получения хорошего соотношения прессуемости/прочности (18 кН/72 N). Комплексное соединение МКЦ и двуокиси кремния усилило дезинтегрирующие свойства Explotab® (натрия крахмал гликолят), а также улучшило время дезинтеграции таблетки (45 – 50 сек.).

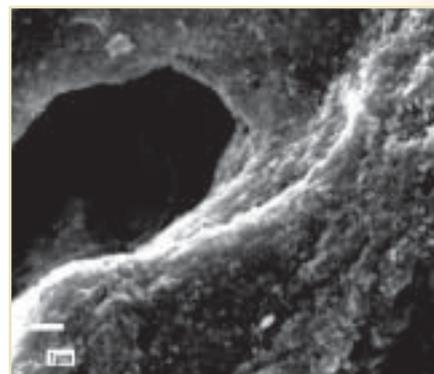


Рис. 2. СЭМ (сканирующий электронный микроскоп), фотография ProSolv SMCC®. В результате равномерного и полностью дисперсного распределения КДК на поверхности МКЦ в процессе обработки получаем значительно увеличившуюся удельную поверхность

Таблица 1. Рецептура Senna и Melissa officinalis с использованием ProSolv SMCC® 90, характеристики таблетки

Вещество	Мг в таблетке	%
Экстракт Senna	75,0	37,5
Экстракт листьев мелиссы	50,0	25,0
ProSolv SMCC® 90	60,0	30,0
Гликолят крахмала (Explotab®)	8,0	4,0
Тальк	6,0	3,0
Стеарат магния	1,0	0,5
Всего	200	100

Характеристики

Диаметр	10 мм
Сила сжатия	18 кН
Прочность	72 N
Хрупкость	0,2 %
Время дезинтеграции	45 – 50 сек

Таблица 2. Рецептúra Гинкго билоба с использованием ProSolv SMCC® 90, характеристики таблетки

Вещество	Мг в таблетке	%
Экстракт Гинкго билоба	60,0	46,2
ProSolv SMCC® 90	60,6	46,6
Explotab®	6,0	4,6
Тальк	3,0	2,3
Стеарат магния	0,4	0,3
Всего	130	100

Характеристики	
Диаметр	10 мм
Сила сжатия	12 кН
Прочность	197 Н
Хрупкость	0,2 %
Время дезинтеграции	80 – 90 сек

ПРИМЕР 2. Гинкго

Дерево Гинкго билоба (*Ginkgo biloba*) является уникальным. Экстракт листьев Гинкго содержит флавоноидные гликозиды и терпеноиды, благодаря которым дерево представляет особую ценность. Считается, что экстракт стимулирует и улучшает память, используется от головокружений при болезни Альцгеймера, является одним из десяти наиболее востребованных медицинских препаратов в США.

Растение обладает высокими гигроскопичными свойствами, что в свою очередь создает определенные трудности для влажной грануляции, где в качестве растворителя используется вода.

Интересно, сможет ли ProSolv SMCC® улучшить формуемость и текучесть порошка, а также, возможно ли разработать рецептуру для прямого прессования таблетки с содержанием 60 мг экстракта Гинкго билоба в одной таблетке весом до 150 мг?!

Результаты представлены в таблице 2.

МКЦ с КДК была успешно применена в качестве единственного наполнителя в рецептуре прямого

прессования. Высокая удельная поверхность ProSolv SMCC® улучшила естественную текучесть порошка и формуемость, максимальный вес таблетки составляет 130 мг при идеальном соотношении силы сжатия и прочности (Табл. 2). Препараты с экстрактом Гинкго билоба отличаются коротким временем дезинтеграции и низкой хрупкостью. В заключение, необходимо сказать, что рецептуры

с высокой дозировкой растительных экстрактов, разработанные для прямого прессования, представляют особый интерес для каждого ученого. Данные два примера являются демонстрацией того, как возможно прессовать растительные экстракты, обладающие высокой вязкостью и плохой текучестью, используя в качестве наполнителя и связующего вещества ProSolv SMCC®. ●

