

Повышение твердости таблеток с ацетаминофеном на основе лактозы и маннитола и обеспечение их устойчивости к воздействию влаги путем добавления 2 % Neusilin® UFL2

Фармацевтический бюллетень

Одной из проблем, возникающих при проведении испытаний таблеток на стабильность, является их низкая прочность. Простым решением данной проблемы может стать добавление небольшого количества магния алюмометасиликата (торговое наименование – Neusilin® UFL2)

Neusilin® UFL2 в форме мелко-дисперсного порошка (средний размер частиц – 3,1 мкм) широко применяется как вспомогательное вещество для решения проблем при производстве ТЛФ. В данной работе представлены результаты исследования применения Neusilin® UFL2 в качестве вспомогательного вещества, способствующего не только повышению твердости таблеток ацетаминофена, но и защите их от влаги. Отмечено, что даже в условиях повышенной влажности твердость таблеток существенно не уменьшалась.

В табл. 1 приведены рецептуры исследуемых препаратов. Дозировка ацетаминофена составляла 10 %, лактозу и маннитол использовали как наполнители и их процентное содержание составляло 67–69 % и 62–64 % соответственно. В качестве агента прессмассы применяли

Таблица 1. Рецептуры исследуемых препаратов

Компоненты	Лот				
	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5
Ацетаминофен (мг)	15	15	15	15	15
Лактоза (Super-Tab) (мг)	103,5	100,5	93	–	–
Маннитол (Parteck 200) (мг)	–	–	–	96	93
МКЦ (Ceolus UF-711) (мг)	30	30	30	30	30
Гидроксипропил целлюлоза (L- HPC LH-B1) (мг)	–	–	7,5	7,5	7,5
Neusilin® UFL2 (мг)	–	3	3	–	3
Стеарат магния (мг)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Итого (мг)	150	150	150	150	150

микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) в количестве 20 %, а 5 % гидроксипропилцеллюлозу использовали как разрыхлитель. В качестве лубриканта был выбран магния стеарат в количестве 1 % от состава таблеток. Размер партии препарата составлял 1000 таблеток (по 150 г).

Таблетки были изготовлены с помощью одноштампового пресса для таблетирования (модель N-30EX, Okada Seiko Co., Ltd.; диаметр таблетки 7 мм, сила сжатия 700 кгс). Материалы были помещены в полиэтиленовый пакет и тщательно перемешаны. Свойства таблетки, включая массу, толщину и твердость, были измерены с использованием 10, 5 и 5 таблеток соответственно.

Тест на растворимость проводили с помощью лопастной мешалки (50 оборотов в 1 мин), используя 3 таблетки в 900 мл воды. Скорость растворения измеряли спектрофотометрически при длине волны 244 нм.

Результаты представлены в табл. 2. При добавлении 2 % Neusilin® UFL2 отмечено повышение твердости таблеток, независимо от выбранного связующего (рецептуры # 2, # 3 и # 5). Кроме того, отмечено снижение коэффициента вариации (CV) массы таблетки от 1,34 до 0,78 % и 0,9 % (рецептуры # 1 – # 3) при использовании Super-Tab в качестве вспомогательного вещества. Во всех рецептурах скорость растворения составляла более 85 % в течение 15 мин.

Ускоренные тесты на стабильность при комнатной температуре выполняли в течение 1 мес с 30 таблетками в герметичных или открытых бутылках из полиэтилена высокой плотности (HDPE). Профили твердости и растворимости таблеток представлены в табл. 3.

В рецептурах без Neusilin® UFL2 (# 1 и # 4) твердость таблеток значительно снизилась как при ускоренном тесте на стабильность (бутылка / открытая), так и в условиях обычного

Таблица 2. Профили твердости и растворимости таблеток

Параметры	Лот				
	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5
Вспомогательное вещество	15	15	15	15	15
Добавление 2% Neusilin®	103,5	100,5	93	–	–
Вес таблетки (мг) (CV:%)	–	–	–	96	93
Толщина (мм)	30	30	30	30	30
Твердость (N)	–	–	7,5	7,5	7,5
Уровень растворимости (% , длительность 15 мин)	–	3	3	–	3

Таблица 3. Профили твердости и растворимости таблеток при хранении во влажных условиях в течение 1 мес

	Состав	Мера измерения	Начальное значение	40°C/75%RH Бутылка/ герметичная	40°C/75%RH Бутылка/ открытая	25°C/75%RH Бутылка/ открытая	Примечание
Без разрыхлителя	#1 (без Neusilin®)	Твердость (N)	77,9	72,4	40,1	53,2	Не хорошо
		Уровень растворимости (%, длительность 15 мин)	90,8	57,9	52,3	48,9	
С разрыхлителем	#2 (с 2% Neusilin®)	Твердость (N)	100,2	112,0	80,2	113,0	Недостаточный уровень растворимости
		Уровень растворимости (%, длительность 15 мин)	86,0	49,6	30,8	36,6	
	#3 (с 2% Neusilin®)	Твердость (N)	108,5	110,3	87,3	105,4	Хорошая твердость и уровень растворимости
		Уровень растворимости (%, длительность 15 мин)	102,2	100,2	98,4	101,3	
	#4 (без Neusilin®)	Твердость (N)	139,3	80,3	60,7	50,3	Падение твердости
		Уровень растворимости (%, длительность 15 мин)	95,3	98,3	92,1	93,3	
	#5 (с 2% Neusilin®)	Твердость (N)	151,8	143,2	126,4	135,7	Твердость поддерживается
		Уровень растворимости (%, длительность 15 мин)	94,6	95,5	93,1	93,4	

испытания на стабильность (бутылка / открытая). В рецептурах с добавлением Neusilin® UFL2 (# 2 и # 3) и использованием Super-Tab в качестве вспомогательного вещества твердость таблеток немного снизилась при ускоренном тесте на стабильность (бутылка / открытая), но осталась на уровне 80,2 N и 87,3 N соответственно. В остальных условиях снижение твердости не наблюдалось.

Состав без Neusilin® и с Parteck M200 в качестве вспомогательного вещества показал значительное снижение твердости таблеток (рис. 1). Но при добавлении Neusilin® UFL2 (рецептура # 5) твердость осталась выше 100 N при всех испытаниях на устойчивость.

ВЫВОДЫ

Данное исследование показало, что добавление 2 % Neusilin® UFL2 позволяет:

- Повысить твердость таблетки.
- Сохранить твердость таблетки во влажных условиях.

Кроме того, для улучшения растворимости необходимо добавить 10 % дезинтегранта. ■

Neusilin® является торговой маркой или зарегистрированной торговой маркой компании Fuji Chemical Industry Co., Ltd. в Японии, США, Европе и / или в других странах.

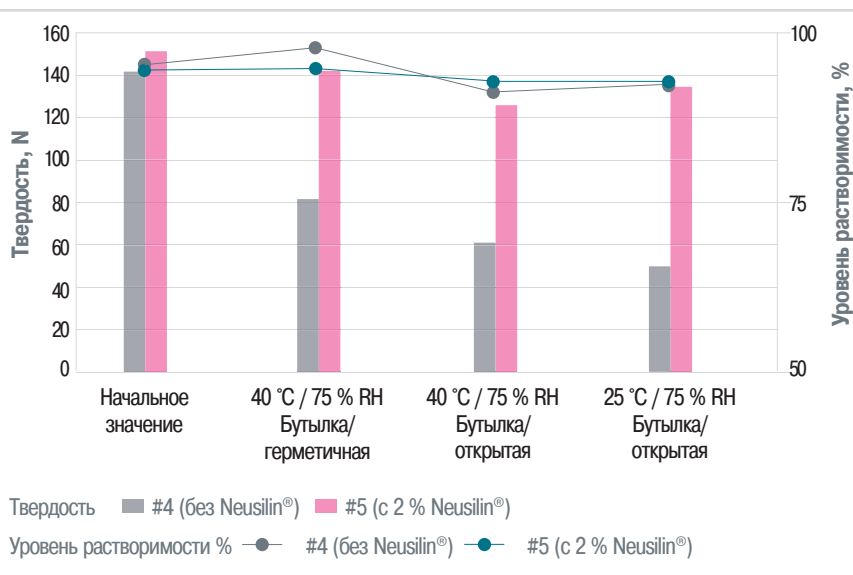


Рис. 1. Профили твердости и растворимости таблеток при хранении во влажных условиях в течение 1 мес

Литература

1. Asai Y, Nohara M, Fujioka S, Isaji K, Nagira S, Application of Neusilin® UFL2 on manufacturing of tablets using direct compression method, Development of core tablets containing the function of small degree of decrease of hardness at the humid conditions. Pharm Tech Japan. 2009; 25: 67 – 70.

2. Применение NEUSILIN® UFL2 при изготовлении таблеток методом прямого прессования, разработка таблеток с малой степенью снижения твердости во влажных условиях. Pharm Tech Japan. 2009; 25: 67 – 70.

Neusilin®:

Химическая формула:
 $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1.7 SiO_2 \cdot xH_2O$
 CAS Number: 12511-31-8
 U.S. Drug Master File (DMF) filed,
 соответствует USP / NF, JPC

Для получения образца просим обращаться в компанию Witec:



Контактная информация:

Украина, 65101, г. Одесса,
 ул. 25-й Чапаевской дивизии, 6/1,
 офис 134,
 Тел. / факс: +38 (048) 777-91-73,
 777-91-75, 705-16-01
 www.witec.com.ua
 E-mail: info@witec.com.ua

Россия, 117393, г. Москва,
 ул. Профсоюзная, 56, офис 23 – 28,
 Деловой центр «Черри Тауэр».
 Тел.: +7 (495) 666-56-68,
 +7 (499) 110-81-09
 www.witec.ru
 E-mail: office@witec.ru