

# Исследование влияния размера частиц кросповидона на свойства таблетки, растворяющейся во рту (ODT)

**Торстен Агнезе<sup>1</sup>, Флориан Бэнг<sup>1</sup>, Торстен Цех<sup>1</sup>, Верена Гайзелхарт<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> European Application Lab (Pharma Solutions & Human Nutrition), BASF SE, Людвигсхафен (Германия)

<sup>2</sup> Technical Service Europe (Pharma Solutions), BASF SE, Лампертхайм (Германия)

Вопросы по статье можно направить [thorsten.cech@basf.com](mailto:thorsten.cech@basf.com)

## Введение

В целях улучшения приверженности к лечению пациентов отдельных групп (например, лиц пожилого или детского возраста), а также следуя тенденции удобного приема лекарств, за последние годы таблетки, растворяющиеся в полости рта (ODT), стали популярной лекарственной формой. В наши дни разработчики рецептур обладают готовыми к использованию вспомогательными веществами, позволяющими быстро создавать простые лекарственные препараты [1].

Однако применение таких готовых к использованию веществ ограничено. Некоторые аспекты, такие как высокое содержание лекарственного средства или особые потребности рынка (например, чувствительность к затратам), могут потребовать разработки индивидуальных рецептур. Чтобы соответствовать специальным требованиям, была разработана рецептура на основе кросповидона и лактозы, агломерированной с кукурузным крахмалом. Это способствовало появлению ODT с превосходными свойствами (например, быстрая дезинтеграция или высокая прочность на раздавливание) [2 – 4], не зависящими от масштаба (размера серии), в котором продукт был произведен [5]. При изучении стабильности рецептуры с указанными компонентами продемонстрировали высокую эффективность [6].

Помимо быстрой дезинтеграции приятное ощущение во рту является ключевым фактором достижения приверженности пациента к лечению. Таким образом, правильный выбор нерастворимого дезинтегранта имеет первостепенное значение.

Цель данного исследования – сравнить влияние различных типов кросповидона, отличающихся по размеру частиц, на наиболее важные свойства ODT: прочность на раздавливание, время дезинтеграции и ощущение во рту.

## Материалы и методы

Лоперамида гидрохлорид был разработан в форме ODT с использованием лактозы, агломерированной с

кукурузным крахмалом в качестве наполнителя. Как дезинтегрант добавляли кросповидон типа А или типа В (в четырех разных концентрациях), чтобы исследовать влияние на уплотняемость, прессуемость, способность к соединению и дезинтеграцию. Дополнительными компонентами в рецептуре были декстрозы моногидрат, клубничный ароматизатор и магния стеарат (таблица).

Составная часть	Функциональность	Торговое название	Количество, %
Лоперамида гидрохлорид	АФИ		2
Агломерированная лактоза Лактозы моногидрат (98 %) Кукурузный крахмал (2 %)	Наполнитель Наполнитель Связующее вещество	GranuLac® 230 C*PharmaGel™	86 – 96
Кросповидон Тип А Тип В	Дезинтегрант	Kollidon® CL-F Kollidon® CL-SF	0 – 10
Декстрозы моногидрат	Подсластитель	Merisweet 300	1
Клубничный ароматизатор	Ароматизатор		0,5
Магния стеарат	Лубрикант	MG Siel 1	0,5

## Процесс таблетирования

Смеси для таблетирования были приготовлены путем пропускания всех компонентов через сито ( $w = 0,8$  мм). Основные компоненты смешивали в блендере Turbula® T2C в течение 8 мин, после чего на протяжении 2 мин вводили магния стеарат.

Фактическое прессование выполняли с помощью однопуансонного пресса Korsch XP1 с использованием круглых плоскоцилиндрических пуансонов диаметром 6 мм. При скорости таблетирования 10 таблеток в 1 мин сила прессования составила от 0,9 до 11,4 кН (от 29,6 до 390,1 МПа), а целевая масса таблетки – 100 мг.

При каждом показателе давления прессования испытывали образцы каждого состава для определения высоты таблеток, диаметра и прочности на раздавливание. На основе полученных результа-

тов были созданы следующие диаграммы для оценки характеристик таблетирования:

- График уплотняемости, показывающий полученные значения прочности на разрыв ( $H / \text{мм}^2$ ) таблеток в зависимости от давления прессования (МПа).
- График прессуемости, показывающий извлеченную твердую фракцию (-) таблеток в зависимости от давления прессования (МПа).
- График способности к соединению, показывающий полученные значения прочности таблеток на разрыв ( $H / \text{мм}^2$ ) в зависимости от извлеченной твердой фракции [-].

### Описание свойств таблеток

Свойства таблеток ( $n = 20$ ) определяли с помощью мультитестера (HT100, Sotax). Время дезинтеграции вычисляли для каждого образца ( $n = 6$ ) с использованием фармакопейного тестера (Erweka ZT 74). В качестве испытательной среды применяли очищенную воду ( $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{K}$ ).

### Результаты и обсуждение

Предполагается, что ODT быстро распадается в полости рта, высвобождая при этом ингредиенты, которые попадают непосредственно на язык пациента. Для повышения приверженности пациента к лечению необходимо добиться приятного вкуса таблетки и исключить ощущение «песка». Для этого все ингредиенты таблетки должны либо быстро растворяться в слюне, либо быть настолько маленькими, чтобы частицы как таковые не ощущались. Последнее имеет особое значение для надлежащего выбора дезинтегранта, поскольку этот компонент обычно нерастворим. Размер частиц 100 мкм считается порогом; частицы меньшего размера обычно не распознаются.

Kollidon® CL-SF идеально соответствует этому требованию. Даже во влажном и набухшем состоянии только небольшая доля частиц оказалась близкой к

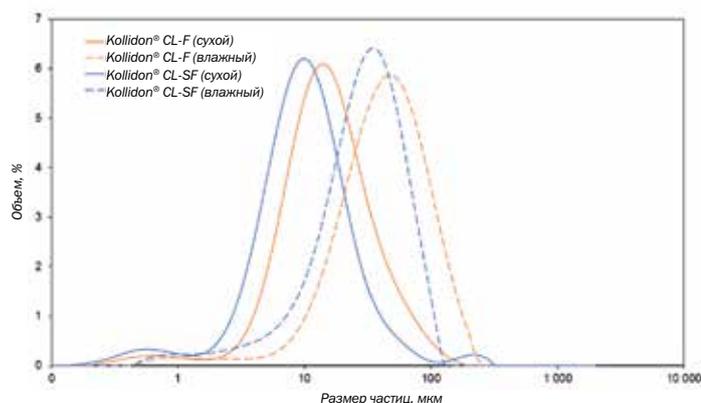


Рис. 1. Распределение размера частиц четырех разных типов Kollidon®CL, определенное с помощью метода лазерной дифракции в сухом и влажном состоянии (Mastersizer 2000, Malvern Instruments)

порогу 100 мкм. В то же время частицы Kollidon® CL-F немного крупнее в соответствии с требованиями, предъявляемыми к кросповидону типа А (рис. 1).

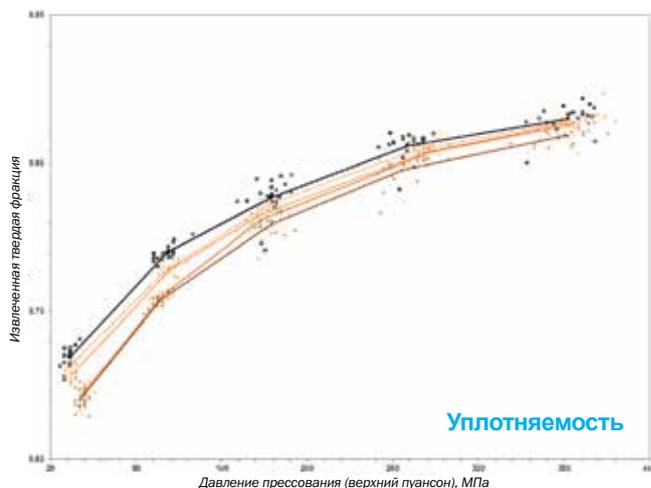
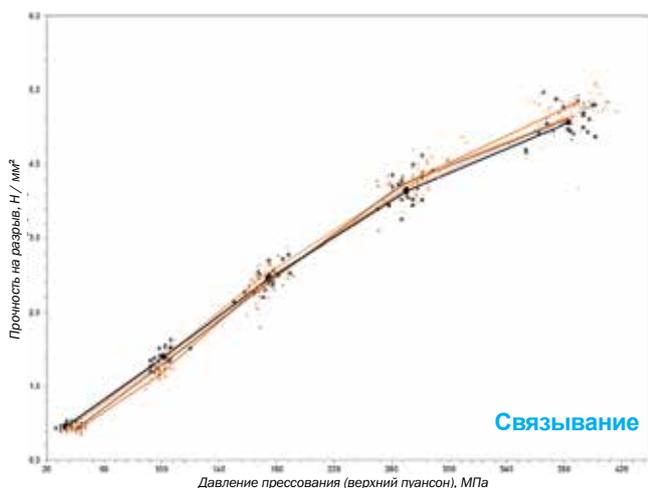
Благодаря большому количеству агломерированной лактозы, используемой в качестве наполнителя в рецептурах, характеристики сыпучести всех смесей оказались превосходными. Таблетирование можно было проводить без всяких проблем, что позволило получить таблетки с низкой вариацией массы ( $< 1 \%$ ).

Графики уплотняемости показывают почти линейную зависимость прочности таблетки на разрыв от давления прессования, указывая на то, что чрезмерного сжатия не происходит даже при применении высокого давления. Достаточная прочность на разрыв ODT (около  $1,5 H / \text{мм}^2$ ) была достигнута при показателе давления при сжатии около 110 МПа. Однако прочность на разрыв увеличилась до значения  $5 H / \text{мм}^2$  при более высоком давлении при сжатии – 420 МПа (рис. 2 и 3).

Интересно, что общие свойства таблеток, а также полученные значения прочности на разрыв не зависели от типа и количества кросповидона, содержащегося в рецептуре. Оба типа кросповидона обычно действуют как сухие связующие вещества (связывающие дезинтегранты) из-за небольшого размера частиц. Однако при рассмотрении только одного графика уплотняемости оказалось, что данная функция не была использована при исследовании рецептур ODT. Графики прессуемости показывают, что повышение содержания кросповидона в смеси приводит к увеличению пористости таблетки (уменьшение извлеченной твердой фракции). Очевидно, что пористость, присущая кросповидону, не могла быть уменьшена в случае применения умеренного давления прессования. При высоком давлении прессования Kollidon® CL-F, содержащий более крупные частицы, мог затвердевать интенсивней, и различия в извлеченной твердой фракции стали менее выраженными (см. рис. 2 и 3).

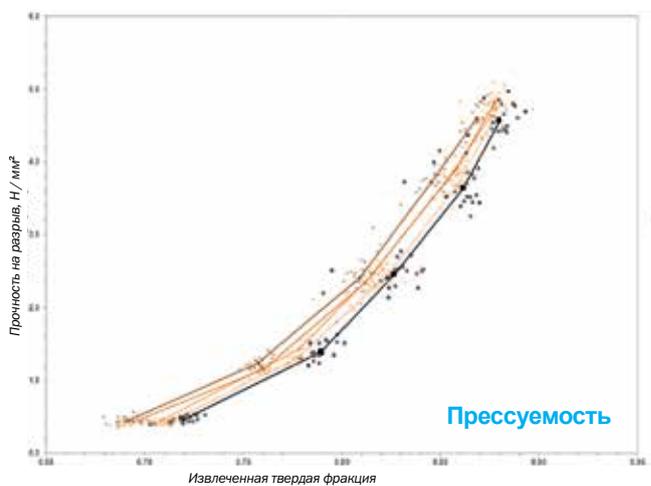
Уменьшающееся значение извлеченной твердой фракции предполагает, что энергия, применяемая с помощью давления прессования, не могла преобразовываться в энергию, необходимую для затвердевания. Обычно это приводит к снижению прочности таблетки. Однако при построении графика прочности на разрыв в зависимости от извлеченной твердой фракции (см. рис. 2 и 3) становится очевидным, что повышение содержания кросповидона улучшает связывание компонентов рецептуры. Это рассматривают как функцию сухого связывания, а компенсировать более высокую пористость можно за счет повышения содержания кросповидона.

В результате два пересекающихся эффекта устранили друг друга, а уплотняемость всех рецептур стала независимой от типа и содержания кросповидона в рецептуре.



- Без дезинтегранта
- ◆ 2.5% Kollidon® CL-SF
- ◆ 5.0% Kollidon® CL-SF
- ◆ 7.5% Kollidon® CL-SF
- ◆ 10.0% Kollidon® CL-SF

Рис. 2. Графики уплотняемости, пресуемости и связывания (рецептуры, содержащие Kollidon® CL-F)



- Без дезинтегранта
- 2.5% Kollidon® CL-SF
- 5.0% Kollidon® CL-SF
- 7.5% Kollidon® CL-SF
- 10.0% Kollidon® CL-SF

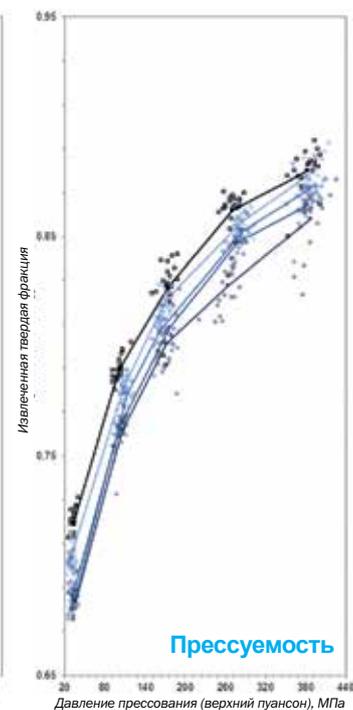
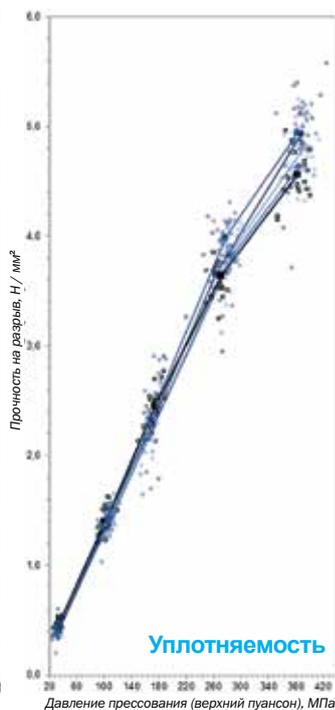
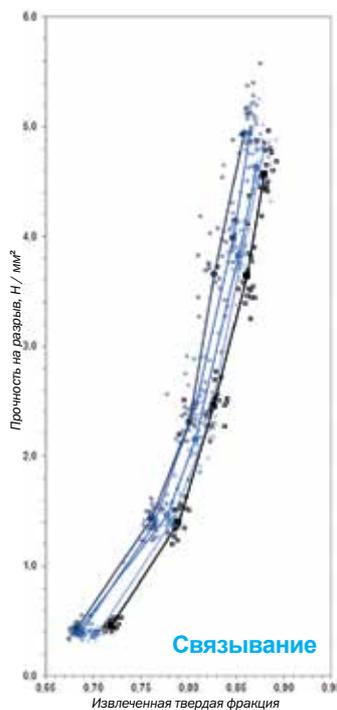


Рис. 3. Графики уплотняемости, пресуемости и связывания (рецептуры, содержащие Kollidon® CL-SF)

Время дезинтеграции всех составов таблеток находилось в диапазоне 10 – 20 с для соответствующих значений прочности на разрыв. Даже таблетки с показателем прочности 4 Н / мм<sup>2</sup> распались менее чем за 30 с. Интересно, что время дезинтеграции не зависело от содержания кросповидона. Однако с кросповидоном типа А дезинтеграция была немного более быстрой (рис. 4, 5).

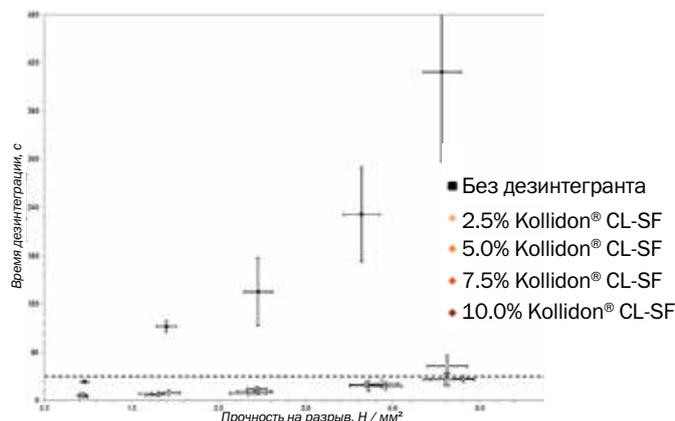


Рис. 4. Время дезинтеграции в зависимости от прочности на разрыв (рецептура, содержащая Kollidon® CL-F) (средние значения ± SD, nx = 20, ny = 6)

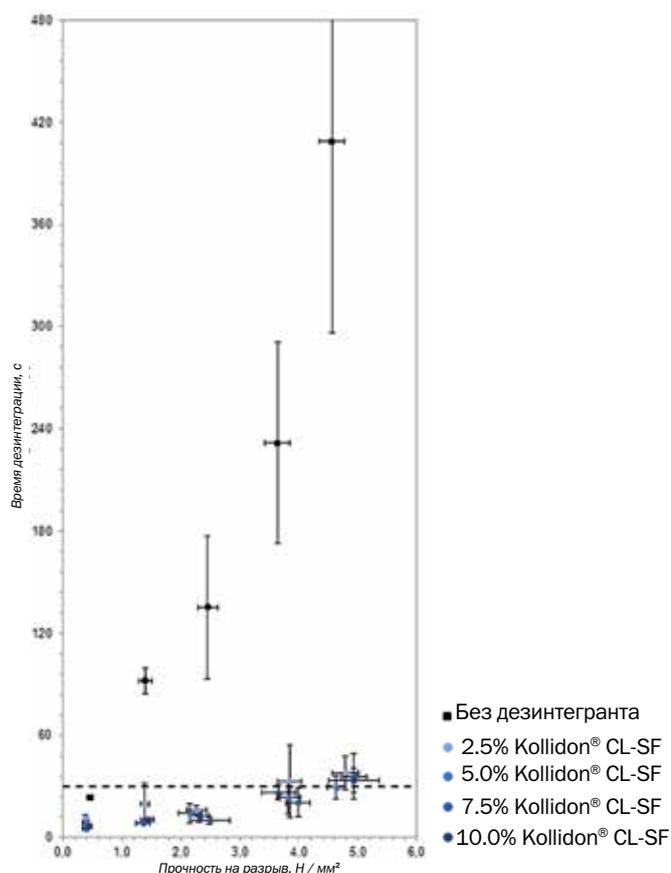


Рис. 5. Время дезинтеграции в зависимости от прочности на разрыв (рецептура, содержащая Kollidon® CL-SF) (средние значения ± SD, nx = 20, ny = 6)

### Выводы

Как Kollidon® CL-F, так и Kollidon® CL-SF оказались очень подходящими дезинтегрантами для оптимизированных составов ODT.

Из-за меньшего размера частиц Kollidon® CL-SF обычно является более подходящим продуктом в отношении создаваемых во рту ощущений. Однако Kollidon® CL-F с немного бóльшим размером частиц также практически не ощущается на языке. Поэтому его можно рассматривать в качестве альтернативы.

При использовании в производстве оба продукта очень похожи по своим свойствам и способствуют созданию рецептур ODT с высокой прочностью на разрыв и очень быстрой дезинтеграцией. □

Представлено на 4-й конференции по инновациям и доставке лекарственных средств «Доставка ЛС в зависимости от определенного места назначения» 25 – 28 сентября 2016; Антиб (Франция) Pharma Solutions Sales Europe | E-ENE/PT475

### Литература

1. Круз С., Геберт С., Коллер К. и др. Разработка таблеток, распадающихся во рту, на основе нового вспомогательного вещества. Ежегодное собрание и выставка AAPS; 11 – 15 ноября 2007; Сан-Диего (Калифорния), США.
2. Коллер К., Фуссенеггер Б., Мейер-Бойм К. Новые типы кросповидона с поразительной распадаемостью; 33-я ежегодная конференция и выставка стандартных образцов субстанций; 22 – 26 июля 2006; Вена, Австрия.
3. Бэнг Ф., Цех Т. Исследование влияния размера частиц разных типов кросповидона на характеристики таблеток. 9 PBP World Meeting; 31 марта – 3 апреля 2014; Лиссабон, Португалия.
4. Цех Т., Мистри М. и др. Оценка характеристик разных дезинтеграторов в рецептурах таблеток, распадающихся в полости рта; 1-я европейская конференция по фармацевтике; 13 – 14 апреля 2015; Реймс, Франция.
5. Агнезе Т., Захватаева А., Цех Т., Фунаро С. и др. Масштабирование процесса грануляции с высоким сдвигом для получения гранул, подходящих для рецептур таблеток, распадающихся во рту; 42-я ежегодная конференция и выставка стандартных образцов субстанций; 26 – 29 июля 2015; Эдинбург, Шотландия.
6. Агнезе Т., Цех Т. Разработка состава таблетки, распадающейся во рту, с цетиризина гидрохлоридом и оценка преимуществ и недостатков разных производственных процессов; 42-я ежегодная конференция и выставка стандартных образцов субстанций; 26 – 29 июля 2015; Эдинбург, Шотландия.

Сотрудники компании BASF помогут вам в решении самых сложных технологических задач, возникающих при разработке препаратов или в ходе их производства, и предлагают вспомогательные вещества и активные ингредиенты высочайшего качества и эффективности.

### Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и других странах СНГ просим обращаться:  
Тел.: +7 (495) 231-72-00,  
info.russia@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»:  
Украина, 04112, г. Киев, ул. Дегтяревская, 62  
Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77  
www.aurora-pharma.com