

Окрашивание таблеток ODT

Т. Агнезе¹, Т. Цех¹, Ф. Хебештрайт²

¹ European Pharma Application Lab, BASF SE (г. Людвигсхафен, Германия)
E-mail: thorsten.cech@basf.com

² BASF SE, Technical Service Europe (г. Людвигсхафен, Германия)

Введение

Доставка активных ингредиентов с помощью перорально распадающихся таблеток (ODT) является новым направлением в фармацевтической промышленности. Благодаря легкому и быстрому применению данной лекарственной формы пациенту значительно проще соблюдать схему лечения. Чтобы обеспечить быстрое высвобождение лекарственного средства, ODT обычно не покрывают оболочкой. Тем не менее, в случае необходимости внешние характеристики конкретного продукта также можно изменить с помощью цвета.

Цель данной работы – изучить возможность использования красителя в рецептуре ODT без нанесения пленочного покрытия. Для этого было протестировано два метода: прямое прессование (ПП) и применение красителей в смеси порошка в процессе нанесения покрытия в псевдооживленном слое (ПО).

Экспериментальные методы

Материалы

Использованы Ludiflash® на основе маннитола (90 %), Kollicoat® SR 30 D (5 %) и Kollidon® CL-SF (5 %) производства компании BASF SE (г. Людвигсхафен, Германия).

В качестве красителей применяли Indigotine 85 % E132 (Sensient, г. Кингс-Линн, Великобритания) и рибофлавин (BASF SE, г. Людвигсхафен, Германия).

В качестве ароматизаторов выступали мята перечная (Bell Flavors & Fragrances, г. Лейпциг, Германия) и банан (Symrise AG, г. Хольцминден, Германия).

Таблица 1.
Испытание рецептур в процессе прямого прессования (голубые таблетки)

Материал	№ 1	№ 2	№ 3
Ludiflash®	192,0 мг	191,0 мг	189,0 мг
Indigotine 85 %	1,0 мг	2,0 мг	4,0 мг
Ароматизатор – мята перечная	3,0 мг	3,0 мг	3,0 мг
Натрия стеарил фумарат	4,0 мг	4,0 мг	4,0 мг
Общая масса таблетки	200,0 мг	200,0 мг	200,0 мг

Таблица 2.
Испытание рецептур в процессе прямого прессования (желтые таблетки)

Материал	№ 4	№ 5	№ 6
Ludiflash®	195,2 мг	194,7 мг	193,7 мг
Рибофлавин	0,5 мг	1,0 мг	2,0 мг
Ароматизатор – банан	0,3 мг	0,3 мг	0,3 мг
Натрия стеарил фумарат	4,0 мг	4,0 мг	4,0 мг
Общая масса таблетки	200,0 мг	200,0 мг	200,0 мг

В качестве наиболее подходящего лубриканта был использован натрия стеарил фумарат (PRUV®, JRS GmbH & Co. KG, г. Розенберг, Германия) [1].

Рецептуры

Оба красителя протестированы в процессе прямого прессования (табл. 1, 2) и один был испытан в ПО слое (табл. 3).

Методы

Смеситель

Использован смеситель с высоким усилием сдвига P1-6 (Diosna GmbH, г. Оснабрюк, Германия), оснащенный чашей объемом 2 л, 300 об / мин, без измельчителя. Время перемешивания составило 5,5 мин.

Оборудование для нанесения покрытия

В качестве коутера с ПО слоем был использован GPCG 3 (Glatt GmbH, г. Бинцен, Германия), оснащенный контейнером объемом 5 л и нижним распылением Wurster 7” (диаметр 1 мм).

Прессование

Для прессования был использован однопуансонный пресс XP 1 (Korsch GmbH, г. Берлин, Германия), оснащенный набором плоских пуансонов диаметром 8 мм.

Результаты и обсуждение

Целью испытаний была преимущественно оптимизация однородного

Таблица 3. Испытание рецептур в ПО слое (желтые таблетки)

Материал	№ 7
Ludiflash®	192,0 мг
Indigotine 85 %	1,0 мг
Ароматизатор – мята перечная	3,0 мг
Натрия стеарил фумарат	4,0 мг
Общая масса таблетки	200,0 мг

Таблица 4.
Параметры процесса в ПО коутере

Размер серии	1000 г
Суспензия для покрытия	5,0 г Indigotine 85 % в 71 г воды
Объем поступающего воздуха	50 м ³ / ч
Температура поступающего воздуха	45 °С
Скорость распыления	3 г / мин
Давление распыления	4 бар

распределения красителей в таблетке, а не фактическая характеристика таблетки. Все рецептуры были спрессованы в таблетки с применением силы прессования около 2,5 кН. Таблетки продемон-

стрировали твердость около 38 Н, при этом время дезинтеграции составило < 10 с.

Прямое прессование

Визуально цвет индиготина можно охарактеризовать как очень интенсивный. Даже небольшие скопления этого красящего вещества визуализируются в форме темных пятен на таблетке (рис. 1). Цвет был неоднородным даже при более высоких концентрациях. На поверхности таблетки можно было заметить точки темно-синего и белого цвета. Поэтому для улучшения равномерности цвета было предложено применить краситель в форме суспензии в процессе нанесения покрытия непосредственно на гранулы.

Рибофлавин продемонстрировал гораздо более светлый оттенок. Кроме того, тенденция к образованию цветных скоплений была менее выраженной. Это объясняло, что таблетки, содержащие рибофлавин, имели однородный желтоватый цвет (рис. 2) независимо от количества красящего вещества в таблетке.

Нанесение оболочки в ПО слое

Однородно окрашенные гранулы удалось получить путем нанесения суспензии индиготина непосредственно на гранулы Ludiflash® в ПО слое. Следует отметить, что покры-

тие можно было нанести без применения дополнительных пленкообразующих веществ.

Таблетки, полученные из данного предпокрытого материала, продемонстрировали гораздо более однородный цвет по сравнению с таблетками, произведенными с помощью метода прямого прессования (рис. 3). На поверхности таблетки практически отсутствовали какие-либо пятна.

Независимо от процесса, используемого для введения красителя в ODT, следует принимать во внимание, что количество красителя гораздо больше по сравнению с таковым при окрашивании путем нанесения пленочного покрытия.

В процессе нанесения оболочки краситель наносится на поверхность таблетки, в то время как в обоих подходах, описанных в данной статье, применяется окрашивание всей таблетки. Поэтому в рецептурах такого типа необходимо более высокое содержание красителя. По мнению регуляторных органов, максимальное ежедневное потребление красителя может стать критическим аспектом.

Выводы

В ходе экспериментов было выявлено, что окрашивание таблет-сме-

си является альтернативой нанесению покрытия на ODT, что повышает вероятность увеличения времени дезинтеграции. Будет ли краситель непосредственно добавлен в смесь порошка или его используют до этого, зависит от его природы и ожидаемого оттенка.

Однако нанесение покрытия на гранулы Ludiflash® или всей таблет-смеси, включая АФИ, доказало свою эффективность. В целях получения окрашенного материала для метода прямого прессования целесообразно даже рассмотреть возможность добавления красителя непосредственно в дисперсию Kollicoat® SR 30 D при производстве Ludiflash®.

Представлено на 8-м международном совещании по фармацевтике, биофармацевтике и фармацевтическим технологиям, 19 – 22 марта 2012; Стамбул (Турция) European Pharma Application Lab | G-ENP / ET 312. □

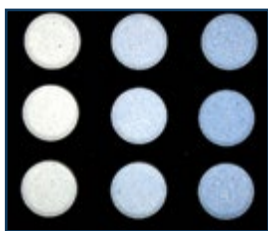


Рис. 1. Внешний вид таблеток, содержащих разное количество индиготина, – рецептура № 1 (слева), № 2 (посередине) и № 3 (справа)

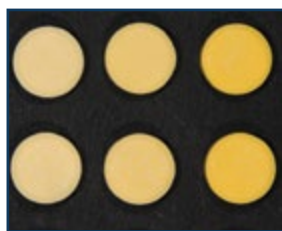


Рис. 2. Внешний вид таблеток, содержащих разное количество рибофлавина, – рецептура № 1 (слева), № 2 (посередине) и № 3 (справа)



Рис. 3. Внешний вид таблеток, содержащих предварительно покрытый Ludiflash®



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: 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

Список использованных источников:

1. Круз С., Геберт С., Майер-Бем К., Машке А., Котлер К. Оценка прессования и чувствительность к лубрикантам перорально распадающихся таблеток на основе Ludiflash®; APV World Meeting; 7 – 10 апреля 2008; Барселона, Испания.