

Keep Your Formulation Simple, или Правда ли, что все гениальное просто?

Когда мы спрашиваем у сотрудников отделов R&D фармацевтических предприятий, из чего состоит их таблетка, в большинстве случаев получаем один и тот же ответ: из АФИ, наполнителя, микрокристаллической целлюлозы (для твердости таблетки), аэросила (для сыпучести таблетлируемой смеси), лубриканта (для предотвращения налипания смеси на поверхности) и дезинтегранта (для распадаемости таблетки). В таком случае процесс ее производства скорее всего выглядит так: целлюлоза, аэросил, АФИ и наполнитель измельчаются и смешиваются, после чего готовится раствор связующего вещества. Далее увлажняется таблетлируемая масса, просеивается, гранулы высушиваются и снова просеиваются. Добавляются лу-

брикант и дезинтегрант, полученная смесь хорошо перемешивается и прессуется.

Наши наблюдения позволяют сделать вывод, что в большинстве случаев современные производители лекарственных средств имеют дело с многокомпонентными таблетлируемыми смесями и многостадийным процессом изготовления твердых лекарственных форм. Потому, нам кажется, есть смысл поговорить об упрощении этого процесса – начиная с этапа разработки формулы препарата и заканчивая его производством.

Влажная грануляция

Влажная грануляция считается более дорогим способом изготовления твердых лекарственных средств, так как включает в себя дополнительные стадии (рис. 1), которые требуют:

- a)** наличия специального оборудования на производстве (гранулятора, оборудования для сушки, перемалывания и просеивания таблетлируемой смеси);
- b)** больших площадей для этого оборудования;
- c)** существенных трудозатрат в человеко-часах;
- d)** высоких производственных расходов (рис. 2).

Потому давайте начнем с рассмотрения более быстрого и экономичного метода, который бы так же гарантировал производство таблеток высокого качества.

Сухая грануляция

Данный метод обычно применяют в тех случаях, когда влажная грануляция невозможна ввиду использования чувствительных к влаге и действию температуры АФИ, а также если АФИ и вспомо-



Рис. 1. Схематическое изображение стадий разных технологий прессования таблеток

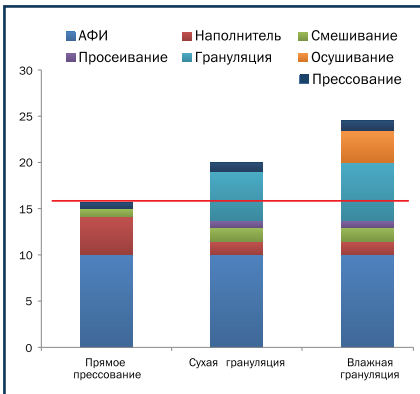


Рис. 2. Сравнение затрат при использовании различных технологий таблетирования

гательные вещества после проведения влажной грануляции плохо прессуются. Использование данного метода позволяет сократить количество стадий (рис. 1), но требует применения специального дорогостоящего оборудования.

Прямое прессование

Метод прямого прессования имеет ряд существенных преимуществ.

Во-первых, для производства лекарственных средств по этой технологии не требуется специальное оборудование, а это значит, что практически все, кто работает с влажной грануляцией, с легкостью и без дополнительных затрат смогут перейти на прямое прессование, ведь для работы будет достаточно устройства для смешивания компонентов и таблеточного пресса.

Во-вторых, этот метод состоит всего из нескольких стадий (рис. 1), благодаря чему можно достичь высокой производительности, сократить время технологического цикла и уменьшить сопутствующие эксплуатационные расходы.

В-третьих, метод прямого прессования дает возможность получить таблетки из чувствительных к влаге и температуре АФИ и несоместимых веществ.

Конечно, нельзя забывать о том, что технология прямого прессования имеет ряд серьезных ограничений, таких как рассло-

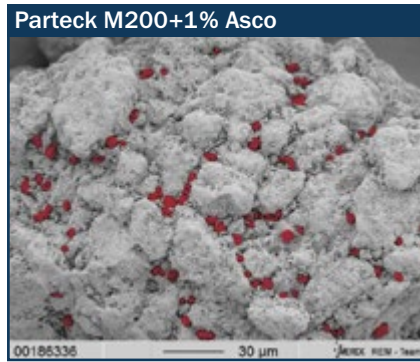


Рис. 3. Адсорбция АФИ частицами маннитола «Parteck® M200 + 1% Asco» и «DC-Маннитол (PC) + 1% Asco»

Производительность	40 000 табл./час	80 000 табл./час
Вес	120,1 мг (rel.sd: 0.6%)	118,8 мг (rel.sd: 0.9%)
Твердость	178 N (rel.sd: 4.1%)	173 N (rel.sd: 4.1%)
Распадаемость	3'25"	3'22"

Рис. 4. Основные характеристики таблеток из Parteck® M200, полученных в условиях ускорения производительности роторного пресса

ние таблетированной смеси и однородность ее состава, невозможность работы с низкими или высокими дозами АФИ, необходимость достижения высокой сыпучести порошковой смеси, насыпной плотности и прессуемости. Но Merck заявляет, что со всеми этими ограничениями можно легко справиться, правильно подобрав наполнитель, и предлагает вам маннитол Parteck® М.

Однородность смеси

Существует убеждение, что гомогенную смесь могут образовывать только ингредиенты с одинаковым размером частиц. В противном случае порошковая смесь со временем начнет расслаиваться в зависимости от размера частиц: мелкие частички окажутся внизу, а более крупные – останутся в верхних слоях смеси. Данное явление не характерно для тех случаев, когда в качестве наполнителя используют маннитол Parteck® М. Благодаря своей уникальной форме частиц маннитол

адсорбирует молекулы АФИ и фиксирует их на своей поверхности (рис. 3). Таким образом образуется стабильная статистическая смесь, которая со временем не расслаивается.

Сыпучесть

Таблетированная смесь для прямого прессования должна обладать высокой сыпучестью, чтобы легко проходить через систему подачи пресса, а также быстро и без перебоев наполнять матрицу, особенно при работе на высокоскоростном современном таблеточном прессе. В таком случае таблетки будут иметь одинаковые показатели массы и твердости. Многие связывают этот показатель с АФИ, поскольку известно, что хорошо прессуются АФИ с кристаллической структурой, в то время как аморфные или игольчатые АФИ обычно прессуются плохо.

Merck же связывает это еще и с наполнителем. Parteck® М демонстрирует отличную сыпучесть (угол откоса – 25,3°) и позволяет

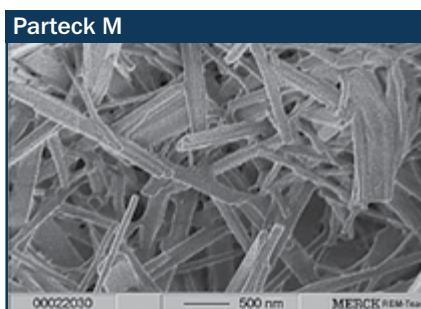


Рис. 5. СЭМ-изображение поверхности частиц маннитола (кристаллический маннитол и Parteck® M200)

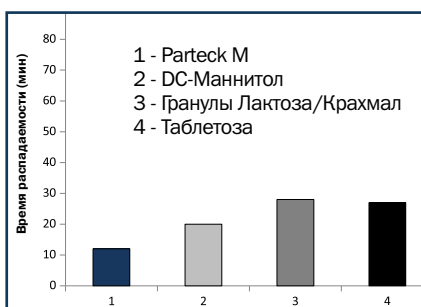
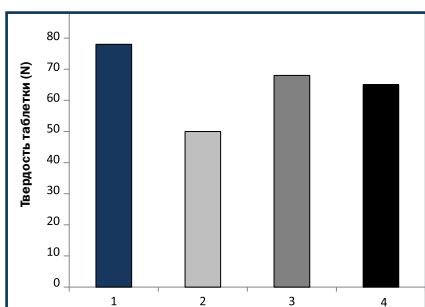


Рис. 6. Сравнение твердости и распадаемости таблеток из Parteck® M и аналогов, существующих на рынке. Рецепт: 98,5 % маннитол, 1,5 % магния стеарат. Сила прессования: 15 кН. Рецепт: 99 % лактоза, 1 % магния стеарат. Сила прессования: 15 кН

получить таблетки с несущественными отклонениями массы, твердости и распадаемости даже в условиях ускорения производительности роторного пресса в 2 раза (рис. 4).

Прессуемость

Чем лучше прессуемость смеси, тем выше твердость таблетки. С одной стороны, если прессуемость смеси высокая, то твердую таблетку можно получить при гораздо меньших усилиях прессования, что позволит повысить производительность процесса и снизить износ оборудования.

С другой стороны, чем тверже таблетка, тем хуже ее распадаемость. Поэтому очень часто приходилось выбирать: твердая таблетка с низкой истираемостью и практически без дефектов, но плохо растворимая в воде, или таблетка с хорошими показателями распадаемости, но которая крошится и ломается. Теперь выбирать не нужно, потому что Parteck® M легко прессу-

ется при силе прессования 5–6 кН, образуя твердую таблетку, которая быстро распадается (рис. 6). Секрет заключается в игольчатой структуре кристаллов Parteck® M (рис. 5), которые в процессе прессования под влиянием высоких температур образуют спайки. Пустоты, образовавшиеся в результате спаивания кристаллов между собой, обеспечивают быстрое растворение таблетки. Вода легко проникает в них и разрушает спайки, вследствие чего происходит быстрое растворение без добавления специальных дезинтегрантов.

Высокая/низкая концентрация АФИ

При переходе на использование метода прямого прессования многих производителей беспокоят возможные проблемы прессуемости смесей с высокими или критично низкими дозами АФИ. Общеизвестный факт, что рекомендуемая максимальная концентрация АФИ

для получения твердой таблетки не должна превышать 30 %. Но благодаря большой площади поверхности частиц и отличной прессуемости Parteck® M запрессует от 1 до 60 % АФИ в таблетку с прекрасной твердостью при сохранении заданных параметров процесса, что позволит в значительной мере уменьшить размер таблеток.

Значит ли это, что большинство компонентов таблетированной смеси для прямого прессования можно заменить всего одним? Да. Не нужно больше ничего добавлять для твердости и распадаемости таблетки – просто используйте Parteck® M. Еще что-то нужно для сыпучести смеси? Возьмите Parteck® M. Добавьте АФИ, лубрикант и смело начинайте прессовать вашу смесь. Разве не просто?

Решили попробовать? Позвоните по телефону ниже – и мы представим образец Parteck® M.

Готовы попробовать перевести производство препарата с влажной грануляции на прямое прессование? Сообщите нам – и сотрудники компании «Адванстех ЛТД» бесплатно отправят необходимое сырье из ассортимента компании Merck для отработки процесса. ■



АДВАНСТЕХ ЛТД

ООО «Адванстех ЛТД» является авторизованным дистрибьютором компании Merck в Украине



Контактная информация:

Катерина Водяник,
ООО «Адванстех ЛТД»
 + 38 (096) 784–32–25
 + 38 (044) 223–48–27

