



Рецептура высококачественного ОДТ с маскировкой вкуса плохо растворимых в воде лекарственных средств с F-MELT®

В статье представлены результаты тематических исследований с использованием технологий маскировки вкуса и влажной грануляции для разработки орально диспергируемых таблеток (ОДТ) с Лоратадином, нерастворимым в воде лекарственным средством, и Фамотидином, плохо растворимым в воде препаратом с горьким вкусом. В процессе влажной грануляции для подготовки ОДТ таблетки с Лоратадином и Фамотидином продемонстрировали очень быстрое время распада, а также большую скорость растворения. Горечь таблеток Фамотидина можно устранить путем смешивания с ароматизатором и подсластителями, такими как сукралоза, калия ацесульфам и микронизированный ментол.

Введение

Впервые появившиеся на рынке в 80-х годах прошлого столетия ОДТ продолжают вызывать к себе интерес фармацевтической промышленности. По оценкам рынка, в 2012 г. спрос на них составил

USD 2,56 млрд и достиг USD 3,9 млрд в 2017 г. [1].

Все больше фармацевтических и нутрицевтических компаний выбирают ОДТ для дифференциации генериков, а также в целях расширения производственных линий. Масса широко распространенных ОДТ составляет менее 500 мг, твердость – около 50 Н, время дезинтеграции – 30 с. В руководстве FDA США указано, что ОДТ быстро, в течение нескольких секунд, распадаются в полости рта при попадании на язык или приблизительно 30 с и менее – *in vitro* [2]. Сегодня для производства ОДТ доступны несколько платформ, но предпочтение отдают системам наполнителей, предназначенных для процесса прямого прессования. Однако для плохо растворимых в воде АФИ влажная грануляция по-прежнему остается наиболее оптимальным решением для производства ОДТ.

F-MELT® представляет собой эксципиент, произведенный с помощью метода распылительной сушки, и разработан компанией Fuji Chemical Industry Co., Ltd. специ-

ально для ОДТ. Он включает в себя 5 фармацевтических эксципиентов, таких как неорганические эксципиенты, углеводы и дезинтегранты. В настоящее время более 10 фармацевтических и нутрицевтических производителей в США, Японии, Индии и Корее выпускают ОДТ с F-MELT®, а около 40 компаний во всем мире разрабатывают свои рецептуры ОДТ с F-MELT®.

ОДТ применяют при аллергии, тошноте, мигрени, шизофрении, болезни Альцгеймера, язве желудка, сахарном диабете, артериальной гипертензии. Кроме того, их используют в качестве антикоагулянтов, препаратов для снижения уровня холестерина, антигистаминных, седативных, противорвотных средств, препаратов для лечения кашля и простуды, анестетиков, пероральных антисептиков и др. Большинство из этих АФИ обладают горьким вкусом, поэтому нуждаются в его маскировке.

Типы F-MELT®

Fuji предлагает три разные марки F-MELT® для производителей во всем мире. Линейка F-MELT® включает в себя тип С, подходящий для фармацевтического и нутрицевтического применения, тип М – для фармацевтического применения и F-MELT® типа F1 – для использования в пищевых добавках, а также в функциональных пищевых продуктах (табл. 1). С помощью F-MELT® производители могут изготавливать высококачественные ОДТ с высокой твердостью и хорошими органолептическими свойствами. Время дезинтеграции достигается менее чем за 30 с.

В некоторых случаях в рецептурах с высокой загрузкой АФИ (40 – 50 %) возможно снижение производственных параметров таблеток, например, уменьшение их твердости и увеличение времени дезинтеграции. Благодаря применению F-MELT® производители могут избежать этих проблем, добавив в рецептуру дополнительный дезинтегрант.

Кроме того, подготовку системы частиц АФИ с F-MELT® путем влажной грануляции с использованием воды или растворителя можно признать лучшей стратегией для улучшения качества и повышения производительности ОДТ (рис. 1).

Особенности F-MELT®

- Готовый к использованию эксципиент для ОДТ
- Время дезинтеграции в ротовой полости менее 30 с
- Сферические частицы с высокой плотностью
- Для процесса прямого прессования
- Возможность загрузки АФИ более чем 50 %
- Твердость таблетки более 50 Н возможна с небольшим или отсутствием прилипания
- Приятное ощущение во рту
- Не требуется никаких специальных лицензий или разрешений
- Не требуется специального оборудования для производства
- Простота в производстве и при хранении ОДТ с низкой хрупкостью

Рецептура ОДТ с Лоратадином и F-MELT® типа М – успешный пример влажной грануляции

Лоратадин является нерастворимым в воде АФИ, относящимся к группе антигистаминов. Размер кристаллов Лоратадина составляет менее 10 мкм, тогда как средний размер частиц F-MELT® (D50) – 120 мкм. Сухое смешивание F-MELT® или других эксципиентов с АФИ, имеющими мелкий размер частиц, всегда представляет большую проблему для производителей.

Влажное гранулирование Лоратадина выполняли как с водой, так и с органическим растворителем. Вода и / или растворитель используется в соотношении (вода : этанол = 7 : 3). Гранулирование Лоратадина проводили с помощью части F-MELT® типа М в соотношении 1 : 5. Гранулы просеивали через сито № 25 (710 мкм) и сушили в течение ночи при температуре 55 °С. Высушенные гранулы дополнитель-

Таблица 1. Ингредиенты, входящие в системы F-MELT®

F-MELT® типа С Фармацевтическое и нутрицевтическое применение	F-MELT® типа М Фармацевтическое применение	F-MELT® типа F1 Нутрицевтическое применение и использование в диетических добавках
D-Маннитол	D-Маннитол	Восковый рисовый крахмал
Ксилитол	Ксилитол	-
Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза	Микрокристаллическая целлюлоза
Кросповидон	Кросповидон	-
Двухосновный безводный кальция фосфат (Fujicalin®)	Магния алюмометасиликат (Neusilin®)	Двухосновный безводный кальция фосфат (Fujicalin®)

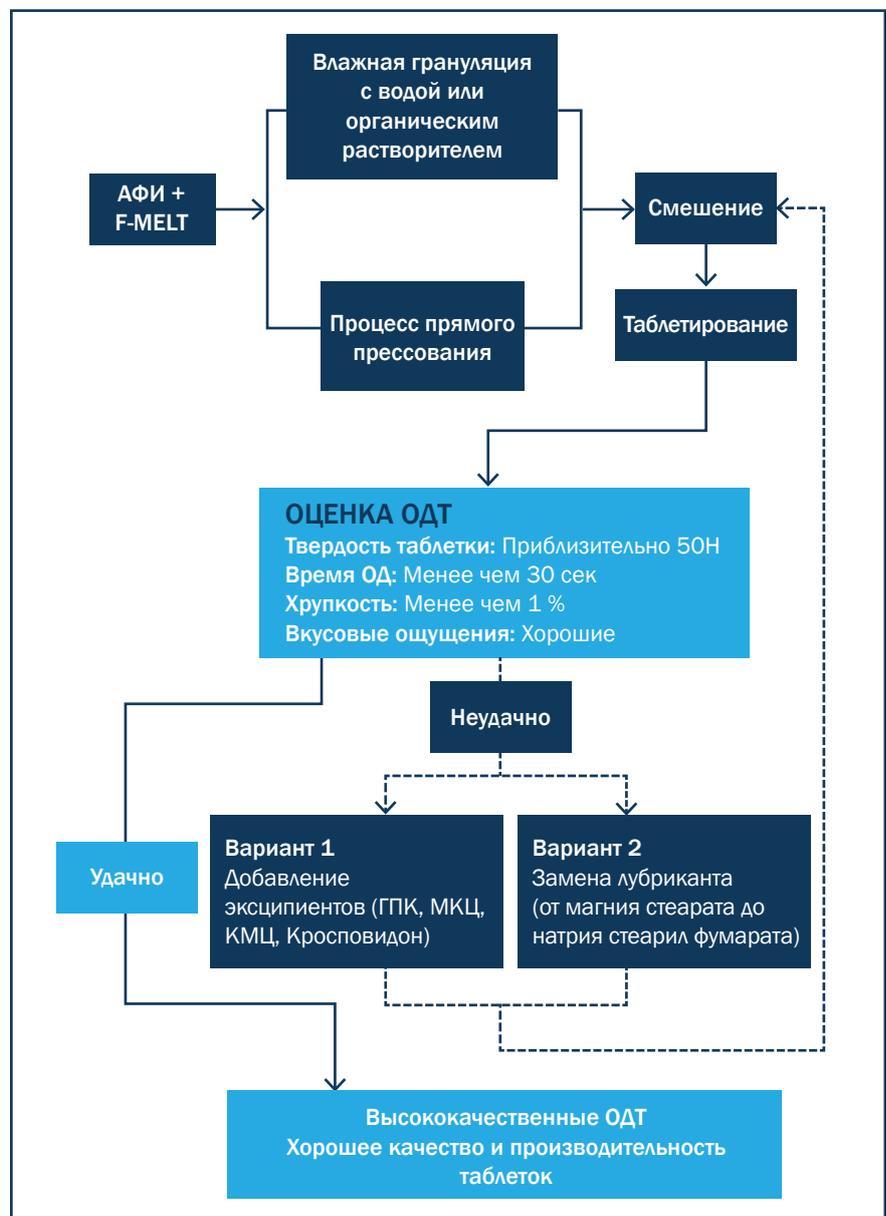


Рис. 1. Блок-схема подготовки высококачественных ОДТ с помощью систем F-MELT®

Таблица 3. Рецептuru ОДТ Лоратадина с F-MELT® типа М

Рецептура	№ 1, мг	№ 2, мг
Гранулирование Лоратадина водой с F-MELT® типа М (1 : 5)	60	-
Гранулирование Лоратадина растворителем с F-MELT® типа М (1 : 5)	-	60
F-MELT® типа М	139,2	139,2
Магния стеарат	0,8	0,8
Всего	200	200
Характеристики таблетки	№ 1	№ 2
Твердость таблетки, N	49,7	47,6
Фармакопейное время дезинтеграции, с	12,54	11,13
Время оральной дезинтеграции ОДТ-101*, с	19,64	13,38

Характеристики таблетки: диаметр 8 мм, 200 мг, ротационная таблетующая машина. *Оборудование для измерения ОДТ (Toyama Sangyo Co., Ltd).



Рис. 2. Профиль растворения ОДТ с гранулированным Лоратадином с помощью растворителя (РГ)

но просеивали через сито № 60 (250 мкм), после чего смешивали с F-MELT® типа М и лубрикантом для получения ОДТ. ОДТ продемонстрировали достаточную твердость (около 50 Н) и время дезинтеграции менее 30 с (табл. 3). Растворение составило 99 % при грануляции с водой и 100 % при грануляции с растворителем (рис. 2). Гранулирование с 30 % этанолом увеличивало однородность содержимого

Таблица 4. Испытание на стабильность ОДТ композиции Лоратадина, РГ

Показатель	Начало	Температура 25 °С, относительная влажность 75 %, открытые условия, 1 неделя
Твердость таблетки, N	47,6	41,8
Сила прессования, kgf	290 – 330	-
Фармакопейное время дезинтеграции, с	11,13	9,18
Оральная дезинтеграция ОДТ-101*, с	13,38	15,00
Ощущение во рту	Хорошее	-

*Equipment to measure ODTs (Toyama Sangyo Co., Ltd.).

(100 %) Лоратадина по сравнению с таковым при грануляции водой (97 %) с использованием F-MELT® типа М. Сухое смешивание и прямое прессование Лоратадина с таким же количеством F-MELT® типа М приводило к плохой однородности и растворению содержимого (данные не представлены).

Растворение проводили в соответствии с требованиями JP с использованием испытательного раствора для дезинтеграции № 1 (рН 1,2), 900 мл, температура – 37 °С, скорость лопасти – 50 об / мин.

Испытание на стабильность ОДТ Лоратадина с F-MELT®, гранулированного с помощью растворителя, проводили в течение 1 недели при комнатной температуре (25 °С) и относительной влажности 75 % в открытых условиях. Таблетки сохраняли 87,81 % твердости. Резкого отклонения от норм Фармакопеи или времени оральной дезинтеграции не обнаружено (табл. 4).

Маскировка вкуса Фамотидина в ОДТ-рецептуре с F-MELT® – удачный пример с грануляцией водой

Маскировка вкуса в ОДТ важна для успеха препарата на рынке. Доступные технологии маскировки вкуса включают использование ароматизаторов и подсластителей, покрытие частиц лекарственного средства инертными материалами, образование комплексов включения, молекулярных комплексов лекарственного средства с другими химическими веществами, микрокапсулирования, сложных эмульсий, пролекарств, липосом, дисперсионного покрытия и ионообменных смол.

Данные технологии применяют не только для маскировки вкуса АФИ, но и для повышения биодоступности лекарств. Среди этих технологий использование ароматизаторов и подсластителей характеризуется простотой и экономической выгодой и подходит для F-MELT®. Подсластители и ароматизаторы могут быть натуральными или синтетическими, такими как мята перечная, лимонное масло, гвоздика, бальзамин, стевия, аспартам, сукралоза, неотам, калия ацесульфам, сахароза, сорбит, ксилит, сахарин и др. F-MELT® уже содержит ксилит, который частично улучшает вкус ОДТ. Кроме того, в зависимости от АФИ производители могут добавлять другие подсластители и ароматизаторы, чтобы свести к минимуму горечь АФИ. Фамотидин относится к группе препаратов, называемых блокаторами гистамина (H2), действие которых направлено на уменьшение количества кислоты, которую производит желудок. Фамотидин имеет горький вкус, поэтому нуждается в его маскировке, чтобы препарат могли применять пациенты с язвой желудка или кишечника.

Гранулирование Фамотидина водой проводили с помощью части F-MELT® типа М в соотношении 2 : 5. Гранулы просеивали через сито № 25 (710 мкм) и сушили в течение ночи при температуре 55 °С. Высушенные гранулы дополнительно просеивали через сито № 60 (250 мкм) и смешивали с другими веществами – F-MELT® типа М, маскирующими вкус агентами и лубрикантом – для получения ОДТ. Добавление 0,4 % сукралозы, 0,4 % калия ацесульфама и

Таблица 6. Испытание на стабильность рецептуры ОДТ с Фамотидином, ВГ

Характеристика	Начало	Температура 25 °С, относительная влажность 75 %, открытые условия, 1 неделя
Твердость таблетки, N	47,0	46,2
Сила прессования, kgf	330 – 360	-
Фармакопейное время дезинтеграции, с	13,49	10,64
Оральная дезинтеграция ОДТ-101*, с	25,19	20,21
Ощущение во рту	Хорошее	-

* Оборудование для измерения ОДТ (Toyama Sangyo Co., Ltd).

Таблица 5. Рецепт ОДТ Фамотидина с F-MELT® типа М

Рецептура	Доза, мг
Грануляция водой Фамотидина с F-MELT® типа М (2 : 5)	70
F-MELT® типа М	127,5
Сукралоза	0,8
Калия ацесульфам	0,8
Микронизированный ментол	0,1
Магния стеарат	0,8
Всего	200
Характеристики таблетки	
Твердость таблетки, N	47,0
Фармакопейное время дезинтеграции, с	13,49
Оральная дезинтеграция ОДТ-101*, с	25,19

Характеристики таблетки: диаметр 8 мм, 200 мг, ротационная таблетующая машина. *Оборудование для измерения ОДТ (Toyama Sangyo Co., Ltd.).

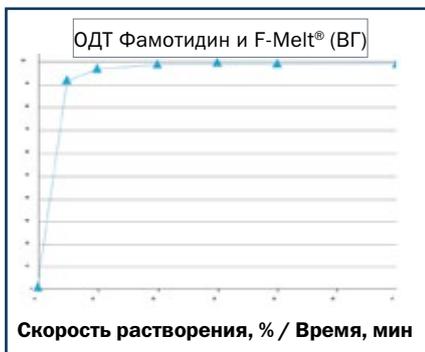


Рис. 3. Профиль растворения ОДТ Фамотидина, гранулированного водой (ВГ)

0,05 % микронизированного ментола способствует устранению горького вкуса Фамотидина. ОДТ продемонстрировали достаточную твердость (приблизительно 50 Н) и время дезинтеграции – менее 30 с

(табл. 5). Растворение составило почти 100 % (рис. 3). Сухое смешивание и прямое прессование Фамотидина с таким же количеством F-MELT® типа М приводило к плохой однородности и растворению (данные не представлены).

Растворение проводили с дистиллированной водой 900 мл, температура – 37 °С, скорость лопастей – 50 об / мин.

Испытания на стабильность ОДТ, Фамотидина, ВГ, с F-MELT® проводили в течение 1 недели при комнатной температуре (25 °С) и относительной влажности 75 % в открытых условиях. Таблетки сохраняли 98,29 % твердости, резких отклонений в соответствии с нормами Фармакопеи или времени орального распада не обнаружено (табл. 6).

Резюме

На примере ОДТ с Лоратадином и Фамотидином влажная грануляция как стратегия производства ОДТ с плохо растворимыми в воде АФИ оказалась успешной. С помощью влажной грануляции достигнуто общее качество ОДТ в отношении твердости таблеток, времени дезинтеграции и растворения. Маскировка вкуса Фамотидина достигнута путем простого смешивания ароматизаторов и подсластителей с помощью F-MELT® типа М.

Таким образом, влажное гранулирование с помощью F-MELT® мо-

жет быть отличным методом получения ОДТ плохо растворимых в воде АФИ, которые являются мелкими порошками. ■



Контактная информация:

Для получения образца просим обращаться в компанию Witec, которая является эксклюзивным дистрибьютором:

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

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

ФАРМАКОПЕЯ И РЕГУЛИРОВАНИЕ

Тип С соответствует всем требованиям действующих USP / NF, JP и EP. US DMF Type IV, зарегистрированный в январе 2007 г. # 20084 типа М, отвечает всем требованиям действующего USP / NF, JP.

ПАТЕНТ

Патент Японии № 38841804 от 18 августа 2006 г. Запатентовано в Японии, Индии, США и Китае. Получение патента ожидается в Корее и странах ЕС.

Рекомендации:

1. Bill Martineau 2009. A look at Fast-dissolving drug delivery system. Drug Delivery Technology. 36-38.
2. FDA, Guidance for Industry: Orally disintegrating tablets (Rockville, MD, Dec. 2008) Eng. 18, 163-168.