

Оценка различных технологий производства перорально распадающихся таблеток с лоперамида гидрохлоридом

Торстен Агнесе, Торстен Цех,

Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

В последние годы перорально распадающиеся таблетки (ODT) стали популярной лекарственной формой [1]. Несмотря на то, что разработчики лекарственных препаратов располагают готовыми решениями, позволяющими быстро и легко разрабатывать рецептуры [2], некоторые препараты все же нуждаются в индивидуальном подходе к разработке.

Как правило, ODT быстро распадаются в полости рта, оставляя при этом приятные вкусовые ощущения. Результаты ранее проведенных исследований подтвердили, что гранулы на основе лактозы (агломерированной с помощью кукурузного крахмала) в сочетании с очень мелким кросповидоном позволяют получить ODT с отличными характеристиками [3, 4].

Цель данного исследования заключалась в применении указанной выше технологии разработки в реальном случае, используя лоперамида гидрохлорид в качестве модели активного фармацевтического ингредиента.

Материалы и методы

Лоперамида гидрохлорид (Selectchemie) был разработан в форме перорально распадающихся таблеток (ODT). Активный фармацевтический ингредиент (рис. 1) добавляли либо как внешний компонент в смесь для таблетирования (внешн.), либо в процессе грануляции с высоким усилием сдвига (внутр.).

В качестве наполнителя использовали мелкий порошок лактозы (GranuLac® 230, Meggle Pharma).

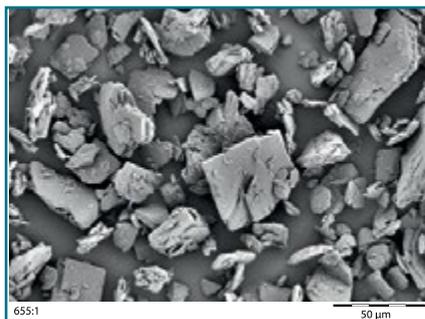


Рис. 1. Изображение лоперамида гидрохлорида, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 5 кВ)

Дезинтегрантом был поперечно-сшитый мельчайший поливинилпирролидон (кросповидон, Kollidon® CL-SF, BASF), который добавляли в рецептуру как внешне [4], так и внутренне. Процесс агломерации проводили с помощью связующей пасты из нативного кукурузного крахмала (C*PharmGel™, Cargill) [3]. На последнем этапе добавляли магния стеарат в качестве лубриканта для таблетлируемой смеси. Детальное описание рецептуры приведено ниже (таблица 1).

Влажная грануляция

Процесс грануляции проводили в установке с высоким усилием сдвига (Diosna P 1/6) со скоростью лопастной мешалки 200 об/мин и чоппера 2000 об/мин. Связующее вещество добавляли в форме водного раствора в течение 120 с, затем на протяжении 180 с осуществляли процесс грануляции. Влажные агломераты пропускали через вибрационное сито (отверстия 1,6 мм, AR 400, ERWEKA), просушивали на поддоне (в условиях окружающей среды), после чего просеивали через сито с отверстиями 0,8 мм.

Таблетирование

Таблетирование выполняли на однопуансонном таблеточном прессе XP 1 (Korsch) с использованием плоских фасеточных пуансонов диаметром 6,0 мм. Сила прессования составляла от 1 до 7 кН при скорости таблетирования 20 таблеток / мин. Таблетки (20 единиц) анализировали с помощью автоматического тестера (HT100, Sotax). Время распада (6 единиц) определяли с помощью автоматического тестера распадаемости (ERWEKA ZT 74) с

Таблица 1.
Детальная рецептура для таблетирования с указанием способа введения ингредиентов (внутр. / внешн.).

Ингредиент	Концентрация, %	Способ
Лоперамида гидрохлорид	2,00	внутр. / внешн.
Лактоза (мелкий порошок)	87,75	внутр.
Кросповидон (очень мелкий порошок)	10,00	внутр. / внешн.
Нативный кукурузный крахмал	1,75	внутр.
Магния стеарат	0,50	внешн.

использованием деминерализованной воды ($37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ K}$).

Результаты и обсуждение

Как правило, прочность на растяжение и стойкость к истиранию являются важными характеристиками таблетки. Оба свойства, однако, значительно зависят от типа используемого дезинтегранта. При этом химическая природа дезинтегранта играет менее важную роль (с производственной точки зрения), чем такие критические свойства, как форма и размер частиц дезинтегранта. С точки зрения ODT, особого внимания заслуживает ощущаемая во рту текстура распавшейся таблетки. Чем меньше размеры нерастворимых частиц, содержащихся в составе рецептуры таблетки, тем лучше ощущения, возникающие в ротовой полости после распада таблетки. Следовательно, размер частиц дезинтегранта особенно важен. В этом отношении целесообразно использовать мельчайший тип крошповидона. Благодаря малому размеру частиц даже в увлажненном состоянии такой дезинтегрант предпочтителен для рецептур ODT [4].

В изучаемой рецептуре ODT с лоперамида гидрохлоридом малые размеры частиц мельчайшего крошповидона были также весьма полезными с точки зрения прочности производимых таблеток. При низком усилии прессования 3 кН достигнутая прочность на растяжение составила $1,25\text{ Н / мм}^2$, что соответствовало произвольно установленному минимальному пределу (рис. 2). Данное значение рассматривали как достаточное для осуществления перевозки насыпью и расфасовки таблеток в многодозовые контейнеры.

Интересно заметить, что распадаемость таблеток не претерпела практически никакого изменения даже при достижении более высокой прочности на растяжение ($> 3,5\text{ Н / мм}^2$), получаемой при усиллии прессования около 7 кН (рис. 3). Все таблетки распались менее чем за 20 с независимо от прочности на раздавливание.

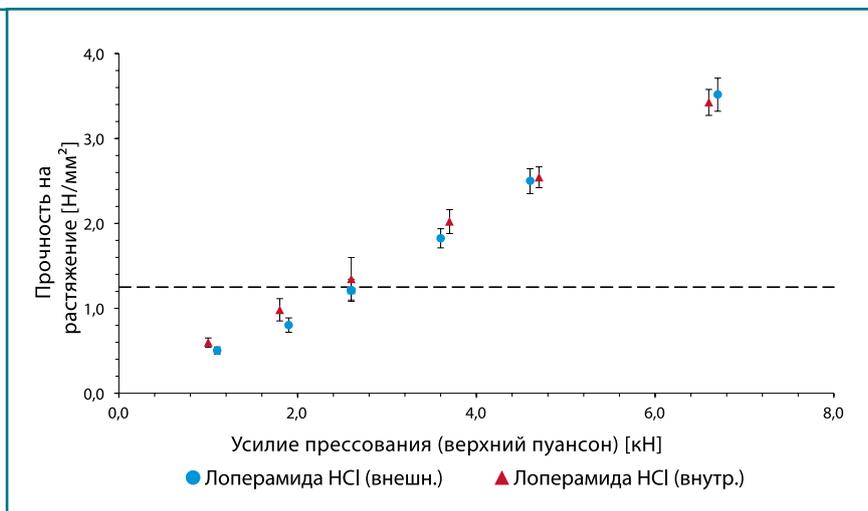


Рис. 2. Прочность на растяжение двух рецептур ODT в зависимости от усилия прессования (среднее значение 20 единиц \pm стандартное отклонение)

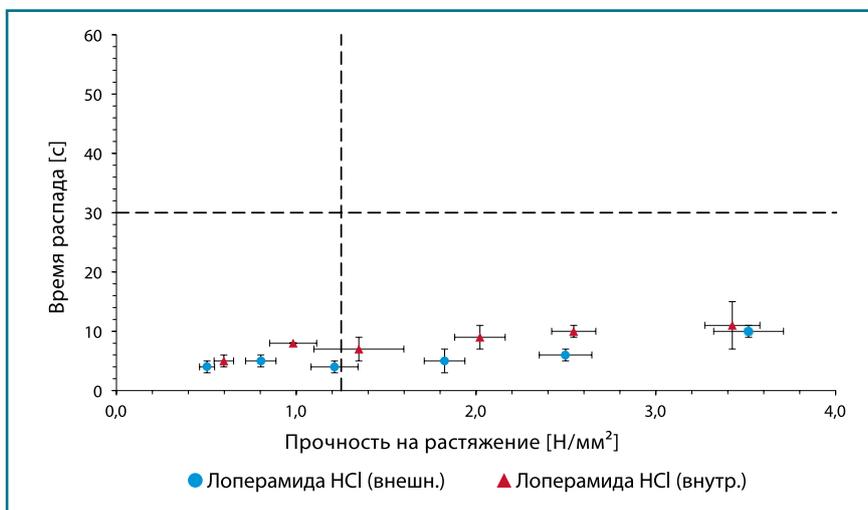


Рис. 3. Время распада двух рецептур ODT в зависимости от прочности на растяжение (среднее значение 6 единиц \pm стандартное отклонение)

Таблетки обеих рецептур, полученные при прессовании с усилием 3 кН, были протестированы с точки зрения стабильности их свойств во времени. По истечении 12 мес (6 мес при хранении при температуре $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности 75 %) каких-либо значительных изменений не обнаружено (рис. 4, 5).

В целом, метод добавления активного ингредиента (внешн. или внутр.) не оказал какого-либо влияния на физические свойства ODT. Следовательно, разработчики рецептур могут выбирать любой метод, наиболее целесообразный для каждого случая.

Заключение

Метод производства не оказал какого-либо влияния на физические свойства ODT с лоперамида гидрохлоридом.

Обе рецептуры ODT были стабильными в течение периода изучения стабильности. Ни прочность на растяжение, ни свойства распада не претерпели значительных изменений.

Несмотря на некоторые недостатки кукурузного крахмала, его применение было выгодно с точки зрения свойств образуемых агломератов (например, их прочности).

Применение Kollidon® CL-SF обеспечило три преимущества:

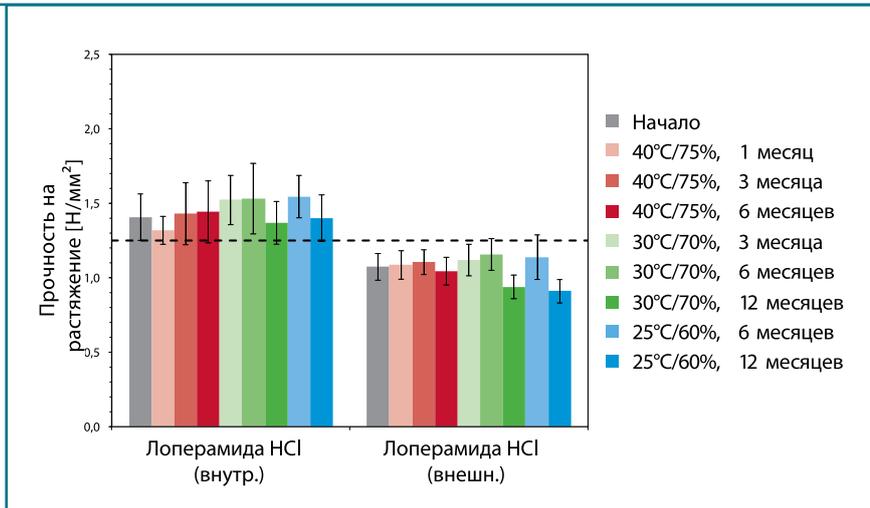


Рис. 4. Прочность на растяжение двух рецептур ODT в зависимости от длительности и условий хранения (среднее значение 20 единиц, ± стандартное отклонение).

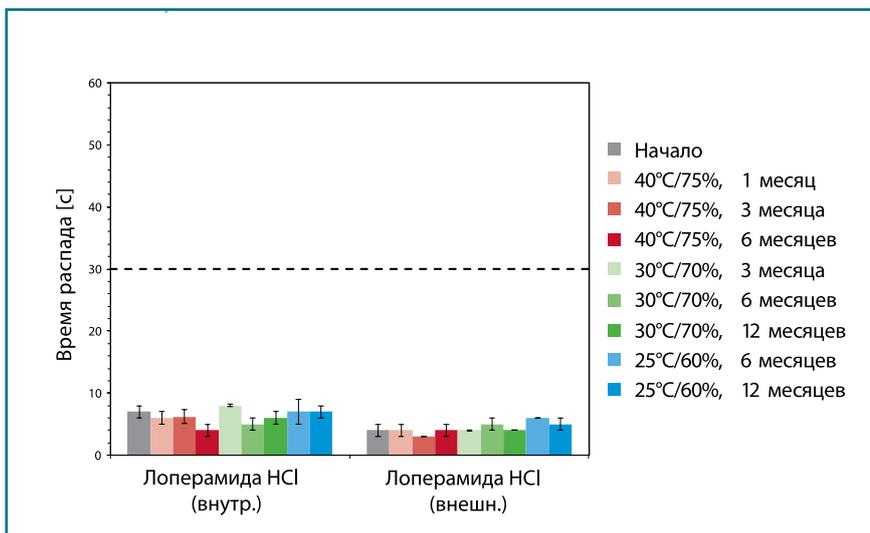


Рис. 5. Время распада рецептур ODT в зависимости от длительности и условий хранения (среднее значение 6 единиц ± стандартное отклонение)

во-первых, отличное ощущение в полости рта; во-вторых, высокую прочность таблеток на растяже-

ние; в-третьих, быстрое распада-ние независимо от применяемого усилия прессования. ■

Kollidon® CL-SF

Самый мелкий дезинтегрант на рынке

- Низкий уровень пероксидов благодаря упаковке PeroXeal™
- Идеальный дезинтегрант для перорально распадающихся лекарственных форм благодаря мельчайшему размеру частиц (приятное ощущение во рту)

Наше сервисное предложение

Мы предоставляем глубокую экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм. Сочетание обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет нам создавать уникальные рецептуры с добавленной стоимостью.



Контактная информация:

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

1. Bohnacker R., Streil F., Schweizer S., Müller I. Determination of the disintegration time of mouth melt tablets with texture analyser method; *Pharm. Ind.* 67 (3), 327–35 (2005).
2. Kruse S., Gebert S., Kolter K. et. al. Development of orally disintegrating tablets based on a new excipient, 2007 AAPS Annual Meeting and Exposition; November 11–15, 2007; San Diego (CA), USA.
3. Agnese Th., Cech Th., Mistry M. Evaluating various wet binders to gain lactose based agglomerates applicable for orally disintegrating tablet formulations; 1st European Conference on Pharmaceuticals: Drug Delivery; April 13–14, 2015; Reims, France.
4. Agnese Th., Bang F., Cech Th., Mistry M. Evaluating various disintegrants regarding their performance in orally disintegrating tablet formulations; 1st European Conference on Pharmaceuticals: Drug Delivery; April 13–14, 2015; Reims, France.