

Изучение преимуществ внешней лубрикации в производстве перорально распадающихся таблеток на основе Ludiflash®

Торстен Агнезе¹, Торстен Цех¹, Морин Мистри², Дирк Петерс³, Кристиан Пёпперль⁴

¹Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория Pharma Solutions, BASF SE (Германия).

²Техническая служба Pharma Solutions, BASF A / S (Копенгаген, Дания).

³Fette GmbH (Шварценбек, Германия).

⁴T.G. Ritter Spezialmaschinen GmbH (Нетфен, Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Доставка лекарственных веществ с помощью перорально распадающихся таблеток (ODT) является одной из новейших тенденций в фармацевтической промышленности. Удобство применения данной лекарственной формы способствует соблюдению пациентами режима приема лекарственных средств.

В целях обеспечения быстрого распада таблетирование ODT осуществляется при средних и низких усилиях прессования, что способствует получению таблеток с более высокой пористостью по сравнению со стандартными таблетками немедленного высвобождения [1]. Это означает, что для поддержания низкой силы выталкивания содержание внутреннего лубриканта в таких рецептурах может достигать 2 % [2].

Цель данного исследования – изучить влияние внешней лубрикации на свойства ODT, фокусируясь на содержании лубриканта, прочности таблеток и времени распадаемости.

Материалы и методы

Материалы

Для имитации состава ODT-плацебо использовали Ludiflash® и Kollidon® CL-SF (оба – производства BASF). Натрия стеарилфумарат (PRUV®, JRS) тестировали в качестве более гидрофильного лубриканта [2]. Кроме того, была проведена оценка более гидрофобного лубриканта магния стеарата (Baerlocher).

Рецептуры

Тестирование проводили на рецептурах плацебо. Рецептуры, содержащие только Ludiflash® или Ludiflash® с определенным количеством Kollidon® CL-SF, были протестированы как с внутренней (табл. 1), так и с внешней лубрикацией (табл. 2).

Добавление Kollidon® CL-SF в состав рецептуры рекомендовано для поддержания короткого времени растворения даже при длительном хранении в условиях высокой температуры и влажности.

Методы

Смесь для таблетирования

Установлено, что для одной сессии тестирования необходимо 10 кг материала. Все вспомогательные вещества были просеяны (сито 800 мкм) и затем смешаны в барабанном смесителе (вспомогательные вещества – 8 мин, лубрикант – 2 мин).

Прессование

Прессование проводили на ротационном прессе Fette 1200i (Fette GmbH), оснащенном комплектом из 24 плоскоцилиндрических пуансонов с фасеткой диаметром 10 мм. Для внешней лубрикации использовали систему PKB2 с дозатором KT20 (300 об/мин; 3,0 – 3,5 бар; 5 г/мин). Масса таблетки составляла 300 мг при усилии предварительного прессования 2,0 кН, в то время как основное прессование проводили при усиллии 3,5, 5,0, 6,5 и 8,0 кН.

Рецептура №	#1i	#2i	#3i	#4i
Ludiflash®	98%	98%	92%	92%
Kollidon® CL-SF	–	–	5%	5%
Магния стеарат	2%	–	2%	–
PRUV®	–	2%	–	2%

Таблица 1. Рецептуры прямого прессования с внутренней лубрикацией

Рецептура №	#1e	#2e	#3e	#4e
Ludiflash®	100%	100%	95%	95%
Kollidon® CL-SF	–	–	5%	5%
Магния стеарат	Подлежит определению.	–	Подлежит определению.	–
PRUV®	–	Подлежит определению.	–	Подлежит определению.

Таблица 2. Рецептуры прямого прессования с внешней лубрикацией

Тестирование таблеток

Тестер распадаемости (ZT74, Erweka) использовали в соответствии с указаниями Европейской Фармакопеи. Средой тестирования была деминерализованная вода ($37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ K}$). Определение прочности таблеток на раздавливание проводили с помощью автоматического тестера HT-TMB-CI-12 FS (Kraemer).

Результаты и обсуждение

Внутренняя лубрификация

Магния стеарат, в силу своей гидрофобности, склонен к уменьшению прочности таблеток и удлинению времени распадаемости [3]. В этом плане более гидрофильный натрия стеарилфумарат показал себя с лучшей стороны, способствуя получению более прочных таблеток с быстрой распадаемостью [2].

При применении составов, содержащих магния стеарат (# 1i, # 3i), наблюдалась тенденция к образованию таблеток более низкой прочности. Таблетки на основе рецептур с натрия стеарилфумаратом (# 2i, # 4i) обладали более высокой прочностью. Однако, принимая во внимание стандартное отклонение, наблюдаемые различия не были значимыми (рис. 1).

Все рецептуры показали явную зависимость прочности таблеток от усилия прессования. Интересно заметить, что усилие прессования не оказало никакого влияния на время распадаемости (рис. 2). Все рецептуры соответствовали указанному временному критерию распадаемости менее 30 с даже при усилии прессования около 8 кН.

Внешняя лубрификация

В первую очередь, количество лубриканта на поверхности таблеток, введенное внешней лубрикацией, измеряли путем выявления элементов магния и натрия с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии. На основе полученных измерений установлено, что для обоих вспомогательных веществ

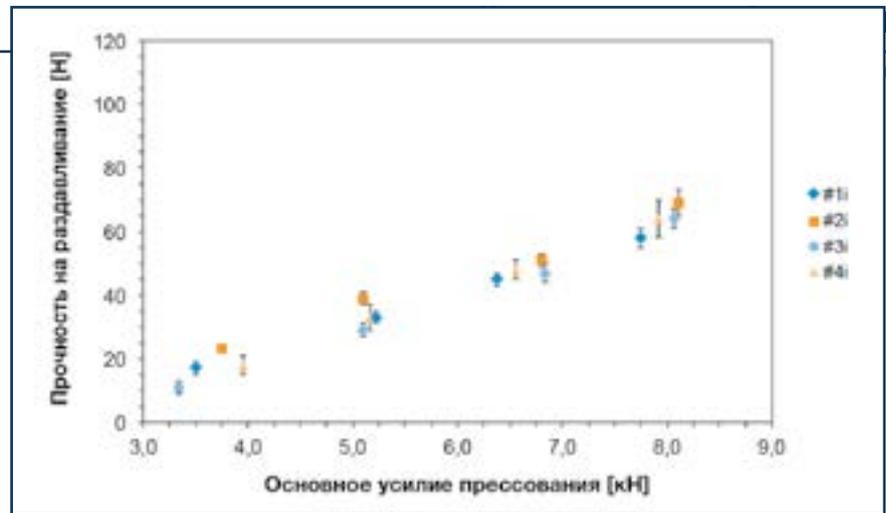


Рис. 1. Зависимость прочности таблеток с внутренней лубрикацией от фактического усилия прессования (среднее значение \pm стандартное отклонение, кол-во = 20)

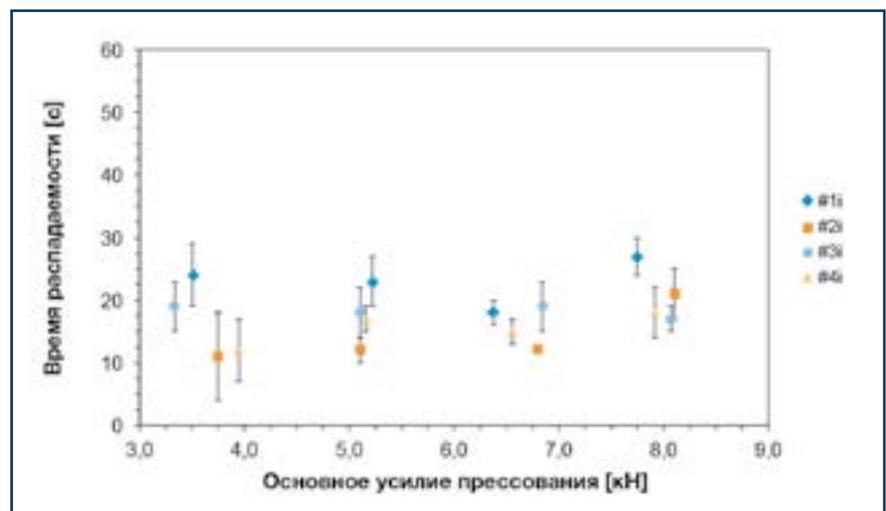


Рис. 2. Зависимость времени распадаемости таблеток с внутренней лубрикацией от фактического усилия прессования (среднее значение \pm стандартное отклонение, кол-во = 6).

содержание лубриканта было в пределах 0,04 %. Это означает, что количество лубриканта на поверхности одной таблетки (со средней массой около 300 мг) составило всего 0,12 мг.

Несмотря на малое содержание лубриканта, сила выталкивания оставалась низкой (приблизительно 200 – 250 Н при среднем усилии прессования).

В то же время поразительный результат был получен с точки зрения прочности таблеток (рис. 3). По сравнению с внутренней лубрикацией прочность таблеток, полученных путем внешней лубрикации рецептур, в среднем была на 20 Н выше. Наблюдаемое повы-

шение не зависело от усилия прессования.

Несмотря на то, что время распадаемости таблеток с внутренней лубрикацией было весьма коротким, внешняя лубрикация дополнительно сократила указанный период. Во всех испытаниях отмечена быстрая распадаемость таблеток (рис. 4).

Заключение

Внешняя лубрикация предоставляет ряд преимуществ в производстве ODT. Содержание лубриканта в ядре можно сократить до 0,04 % независимо от его типа. Это значительно улучшило прочность таблеток, в среднем повысив ее на 20 Н

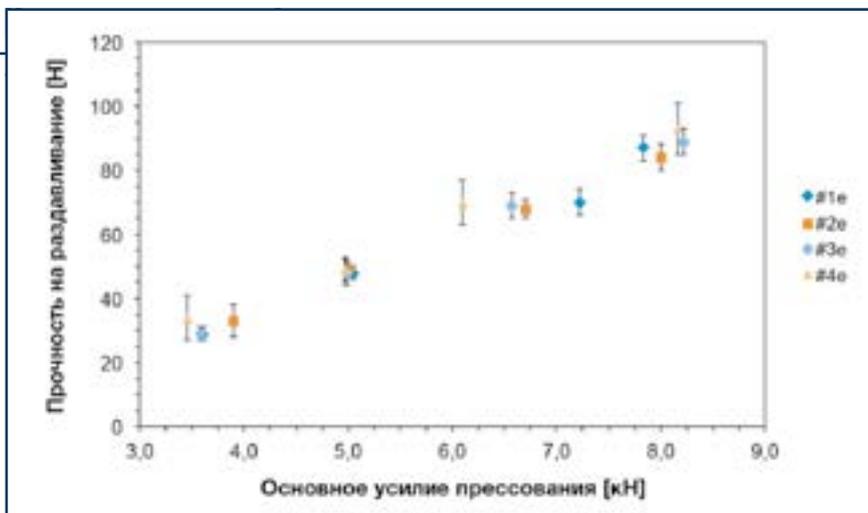


Рис. 3. Зависимость прочности таблеток с внешней лубрикацией от фактического усилия прессования (среднее значение \pm стандартное отклонение, кол-во = 20)

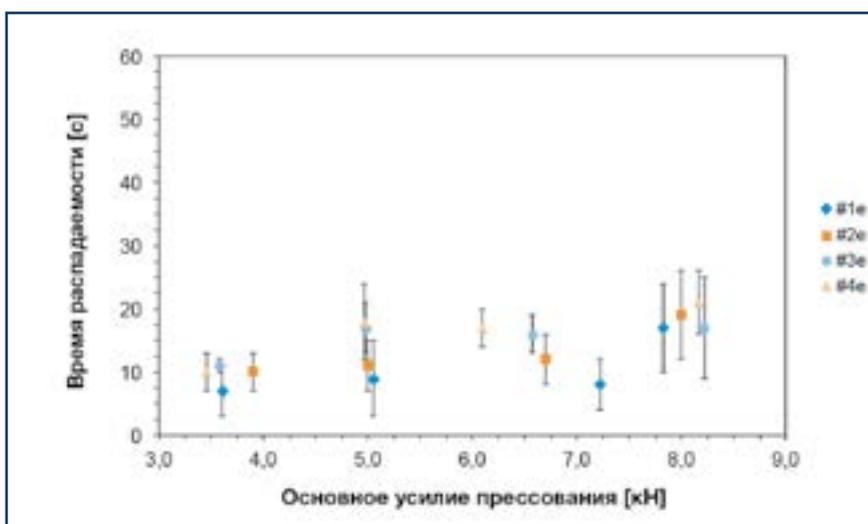


Рис. 4. Зависимость времени распадаемости таблеток с внешней лубрикацией от фактического усилия прессования (среднее значение \pm стандартное отклонение, кол-во = 6)

для всех рецептур при всех значениях усилия прессования. Кроме того, время распадаемости было

значительно сокращено (менее 20 с), даже для таблеток с прочностью свыше 80 Н. ■

Список литературы

- [1] Wichtner M., Meyer-B hm K., Maschke A., Kolter K. Application related properties of a new fast dispersible excipient; CRS 34th Annual Meeting & Exposition; July 7 – 11, 2007; LongBeach, California, U.S.A.
- [2] Kruse S., Gebert S., Meyer-B hm K., Maschke A., Kolter K. Compression Characterization and lubricant sensitivity of orally disintegrating tablets based on Ludiflash®; APV World Meeting; April 7 – 10, 2008; Barcelona, Spain.
- [3] Mehrotra A., Llusa M., Faqih A., Levin M., Muzzio F. Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate; Int. J. Pharm. 336 (21), 284 – 91 (2007).

Ludiflash®

Оптимальный вариант для перорально распадающихся таблеток

- Готовый к использованию наполнитель для перорально распадающихся таблеток / гранул (ODT / ODG)
- Приятное ощущение во рту благодаря инновационному сочетанию вспомогательных веществ
- Быстрая разработка рецептур

Наше сервисное предложение

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

Больше информации представлено на сайте www.pharma.basf.com



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