

ГПМЦ Venesel™ PH DC: современное решение для прямого прессования пролонгированных лекарственных форм

¹Brian Phillips, ¹Quyen Schwing, ¹Shao-Yu Chang, ²Sergei Trofimov

¹Ashland Specialty Ingredients, Pharmaceutical R&D, 500 Hercules Rd, Bldg 8162, Wilmington, DE, USA.

²Ashland Industries Deutschland GmbH, R&D Life sciences, Paul-Thomas str. 56, 40599 Dusseldorf, Germany.

Прямое прессование (direct compression – DC) – наиболее экономичный метод производства таблеток, так как готовую лекарственную форму производят напрямую из порошка. Процесс прямого прессования способствует улучшению стабильности продукта благодаря отсутствию воздействия на материал агрессивных факторов (влажность и высокая температура). Меньшее усилие прессования также является предпочтительным фактором для таблетирования, поскольку продлевает срок службы прессинструмента. При этом для успешного проведения процесса прямого прессования необходим хорошо сыпучий и одновременно хорошо прессуемый порошок, что не всегда возможно. Например, для лекарственных форм с контролируемым высвобождением широко применяемым вспомогательным веществом является ГПМЦ; традиционно это требует использования влажной грануляции для улучшения сыпучести и прессуемости, так как ГПМЦ имеет низкую плотность и относительно мелкий размер частиц. Для ГПМЦ влажную грануляцию также используют из соображений устранения потенциальных проблем с неоднородностью. Таким образом, до недавнего времени в процессе прямого прессования применять ГПМЦ было сложно.

Для решения производственных проблем компания Ashland недавно запустила линейку ГПМЦ для прямого прессования – Venesel™ PH DC, которая включает в себя 3 продукта: Venesel™ K4M PH DC, Venesel™ K15M PH DC и Venesel™ K100M PH DC с вязкостью 4000 мПа*с, 15000 мПа*с и 100000 мПа*с соответ-

ственно, которые улучшают сыпучесть и однородность массы для таблетирования, повышают прочность таблеток и уменьшают колебания их массы, при этом сохраняя профиль высвобождения, свойственный «традиционным» маркам ГПМЦ.

Характеристики ГПМЦ Venesel™ PH DC демонстрируют, что K100M обладает более чем в 2 раза лучшим индексом сыпучести в сравнении с конкурентным продуктом. Индекс сыпучести более 200 соответствует хорошей сыпучести материала (рис. 1). ГПМЦ Venesel™ K4M PH DC и K100M PH DC обладают насыпной плотностью 0,26-0,29 г/мл против 0,1-0,15 г/мл альтернативной

марки, используемой для прямого прессования. В сочетании с меньшей когезией между частицами это приводит к лучшей сыпучести продукта (см. рис. 1).

Для оценки преимуществ, обусловленных использованием ГПМЦ Venesel™ PHDC, были проведены лабораторные модельные исследования с использованием плохо прессуемой и хорошо растворимой активной субстанции (Метформина гидрохлорид) при содержании от 5 до 50% в смеси, в состав которой входит Venesel™ K100M PH DC или Venesel™ K100M PH CR. Описание основной композиции представлено в табл. 1.

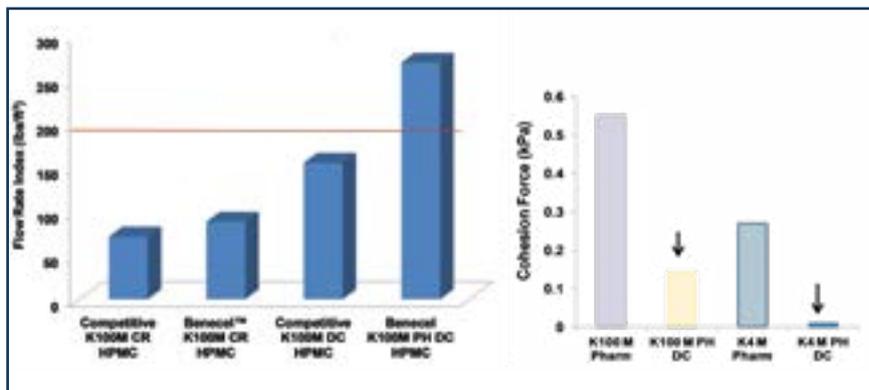


Рис. 1. Индекс сыпучести, определяемой с помощью Johanson Indicizer, и межчастичная когезионная сила для выбранных марок ГПМЦ Venesel™ PH

Таблица 1. Содержание метформина и полимера

Композиция	%		
	Метформин HCL	5	25
Venesel™ K100M PH DC	60	60	49,5
Venesel™ K100M PH CR	x	60	x

Примечание: Все композиции содержат 0,5% (в/в) магния стеарата как лубрикант и микрокристаллическую целлюлозу в качестве наполнителя.

Характеристики смеси демонстрируют, что ГПМЦ Venesel™ K100M PH DC улучшает сыпучесть, что делает массу сыпучей даже при

высоком или низком содержании активной субстанции (табл. 2). При содержании метформина 25% индекс прессуемости смеси, содержащей Venesel™ PH DC, равен 14 против 20 смеси с Venesel™ CR. Более низкое значение соответствует лучшей сыпучести. Для смеси, содержащей 50% и 5% Метформина с

Venesel™ PH DC, значения индекса прессуемости составляли 15 и 7 соответственно. Это означает, что Venesel™ PH DC в результате обеспечивал приемлемо сыпучую массу для таблетирования.

Для дальнейшего изучения характеристик ГПМЦ Venesel™ K100M PH CR и Venesel™ K100M PH DC был проведен эксперимент по масштабированию композиций с содержанием Метформина 5% и 50% на таблетпрессе Elizabeth Hata (модель HT-CTX-MS-U, 38 рабочих станций) с использованием 40 кг таблетмассы. Состав и условия процесса приведены в табл. 3.

Композиции были проанализированы в отношении сыпучести с использованием Brookfield Flow Tester. Результаты демонстрируют, что варианты с Venesel™ K100M PH DC обладают лучшей сыпучестью, чем аналогичные с использованием в качестве полимера Venesel™ K100M CR. Для составов 1А и 2А коэффициент функции сыпучести составил 5,0 и 6,3 соответственно, тогда как для составов 1В и 2В это значение составляло 8,3 и 7,1 соответственно (меньшее значение свидетельствует о лучшей сыпучести материала). Это демонстрирует, что улучшение сыпучести было значительным и воспроизводимым также при масштабировании.

В процессе таблетирования составов 1А и 1В средние значения усилия прессования фиксировали каждую минуту. Результаты подтверждают, что при использовании Venesel™ K100M PH DC колебания усилия прессования были меньше, что позволяет лучше контролировать процесс (рис. 2).

Анализ в процессе производства демонстрирует, что в случае с обоими составами, содержащими Venesel™ K100M PH DC, полученные таблетки обладали более высокой прочностью и более низкой вариативностью массы, что также способствует более однородному количественному содержанию активного вещества, чем при использовании составов с Venesel™ K100M PH CR (рис. 3).

Таблица 2.
Индекс прессуемости лабораторных серий Метформина

Композиция	%		
	5	25	50
Метформин HCL	5	25	50
Полимер	Индекс прессуемости		
ГПМЦ Venesel™ K100M PH DC	7,47	14,26	15,34
ГПМЦ Venesel™ K100M PH CR	X	19,58	X

Таблица 3.
Состав и условия процесса масштабирования композиций с Метформином

Вещество	Состав 1А	Состав 1В	Состав 2А	Состав 2В
	Метформин HCL	5,0	5,0	50,0
ГПМЦ Venesel™ K100M PH CR	60,0	0	49,5	0
ГПМЦ Venesel™ K100M PH DC	0	60,0	0	49,5
МКЦ Avicel PH 102	34,5	34,5	0	0
Магния стеарат	0,5	0,5	0,5	0,5
Параметр	Значение			
Скорость вращения, об/мин	30			
Скорость питателя, %	50			
Усилие предварительного прессования кН	2			
Усилие основного прессования, кН	15			
Целевая масса таблеток, мг	500			

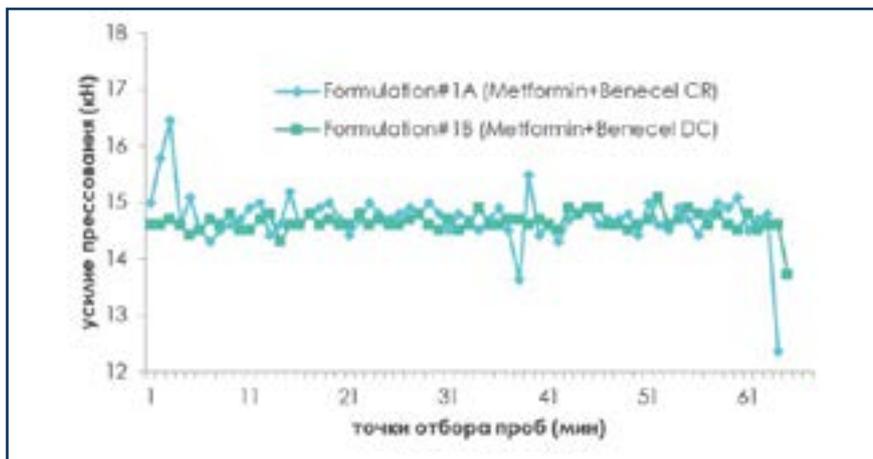


Рис. 2. Усилие прессования при таблетировании составов 1А и 1В

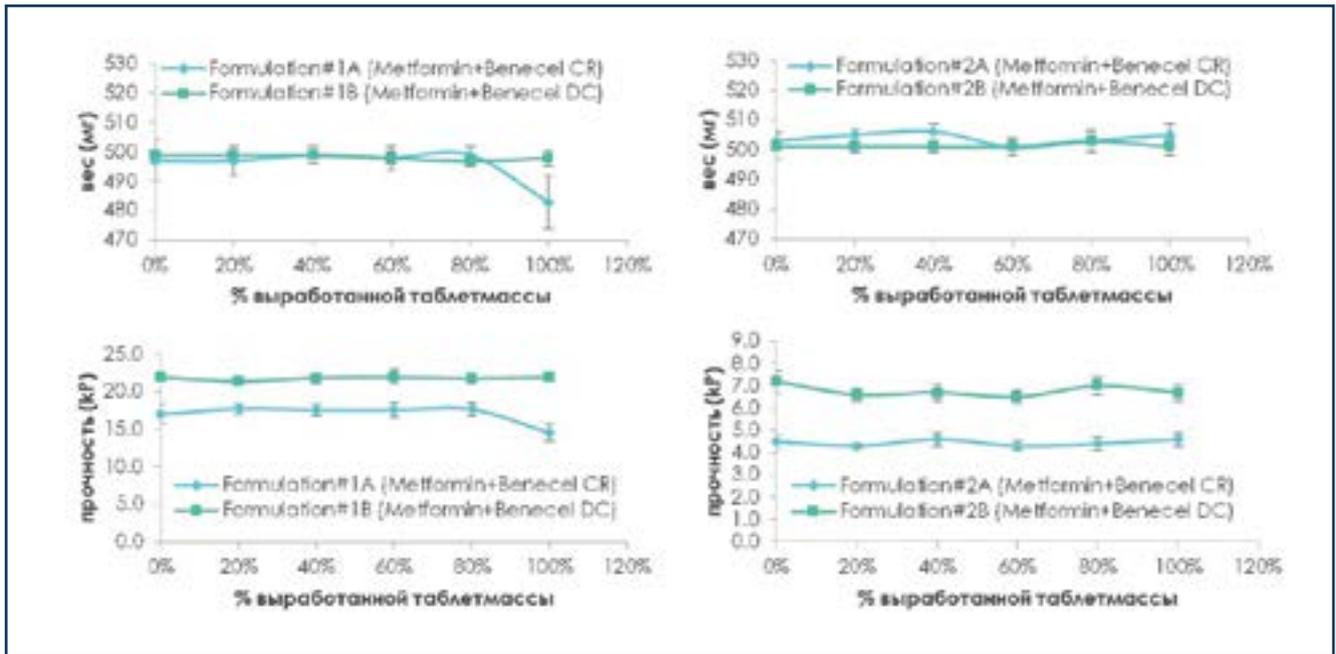


Рис. 3. Прочность и масса таблеток Метформина в процессе масштабирования

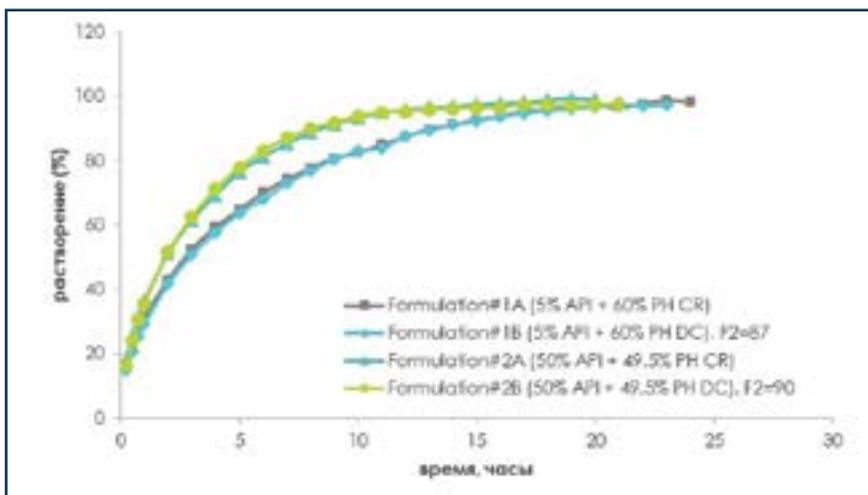


Рис. 4. Профиль высвобождения Метформина при масштабировании

Составы с VeneseTM K100M PH DC демонстрировали профиль высвобождения активной субстанции, идентичный таковому состава с VeneseTM K100M PH CR. Фактор подобия (F2) составил 87 и 90 для составов 1 и 2 соответственно (рис. 4).

Заключение

ГПМЦ VeneseTM PH DC улучшает процесс с точки зрения не только экономических показателей, но и эффективности процесса. На фоне

улучшения сыпучести композиции и повышения эффективности процесса таблетирования при использовании ГПМЦ VeneseTM PH DC сохраняется однородность дозирования и обеспечивается «классический» профиль высвобождения, свойственный ГПМЦ. Это дает основание сделать вывод, что ГПМЦ VeneseTM PH DC является наиболее оптимальным полимером для прямого прессования в процессе производства твердых лекарственных форм. ■



«ОЛ-Украина»



Контактная информация:

Oszkár Széwald, Ph.D.

Менеджер по продажам,
Pharmaceuticals EE
+36 20 973 8112

Ashland Inc.

Ashland IE GmbH
Representation Office
H-1141 Budapest, Szugló u. 82.,
Hungary
www.ashland.com

ООО «ОЛ-Украина»

Украина, 04073, г. Киев,
просп. Степана Бандеры, 21А
+38 (050) 69-335-69
www.olukraine.com

