

Создание двухслойных таблеток – новое видение от компании JRS Pharma

Введение

В последнее время технологи все чаще создают двухслойные таблетки, в которых происходит объединение сразу нескольких активных компонентов. Двухслойные таблетки – это комбинация химически несовместимых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в одной таблетке благодаря их физическому разделению. Технологи могут комбинировать слои с различными профилями высвобождения лекарственных средств, что позволяет, в том числе, сократить количество таблеток для приема пациентами.

На качество двухслойных таблеток влияет адгезия между их слоями. Распространенной проблемой является разделение слоев. Недостаточная способность к сцеплению между слоями таблеток приводит к расслоению. Соответствующие сжимающие усилия для первого и второго слоев в процессе таблетирования имеют решающее значение, поскольку это позволяет предотвратить разделение двух слоев и обеспечить высокое качество таблеток.

Цель исследования

Цель данного исследования – проанализировать влияние силы прессования и пластичности таблетной массы на прочность двухслойных таблеток. Были выбраны надлежащая сила прессования <1 кН и чрезмерные силы прессования 2 и 4 кН. Двухслойные таблетки с плоской поверхностью сравнивали с точки зрения сцепления между двумя слоями и прочности на разрушение. Кроме того, визуализировали разницу надлежащей и чрезмерной силы прессования путем подготовки поперечных сечений выпуклых двухслойных таблеток.

Материалы и методы

Были использованы высококачественные продукты производства компании **JRS PHARMA GmbH & CO. KG**:

1. Кальция гидрофосфатдигидрат (**EMCOMPRESS®**) в качестве хрупкого связующего наполнителя.
2. Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (**PROSOLV® SMCC 90**) в качестве пластично-деформирующегося связующего наполнителя.
3. Натрия стеарилфумарат (**PRUV®**) в качестве лубриканта.

Железа оксид черный с размером частиц <150 мкм был приобретен у компании Merck KGaA.

Рецептуры

Количественный состав двух рецептур, используемых для производства двухслойных таблеток, приведен в табл. 1. Обе рецептуры смешивали в течение 3 мин при скорости 24 об/мин с помощью смесителя свободного падения Brunimat Type Porta (Brunitec Suisse, Ermatingen, Швейцария). Двухслойные таблетки с плоской поверхностью содержали 450 мг состава S и 600 мг состава D. Для выпуклых двухслойных

Таблица 1.
Проанализированные рецептуры

Ингредиент	Состав S	Состав D
Кальция гидрофосфат дигидрат, %	-	99
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, %	94	-
Железа оксид черный, %	5	-
Натрия стеарилфумарат, %	1	1

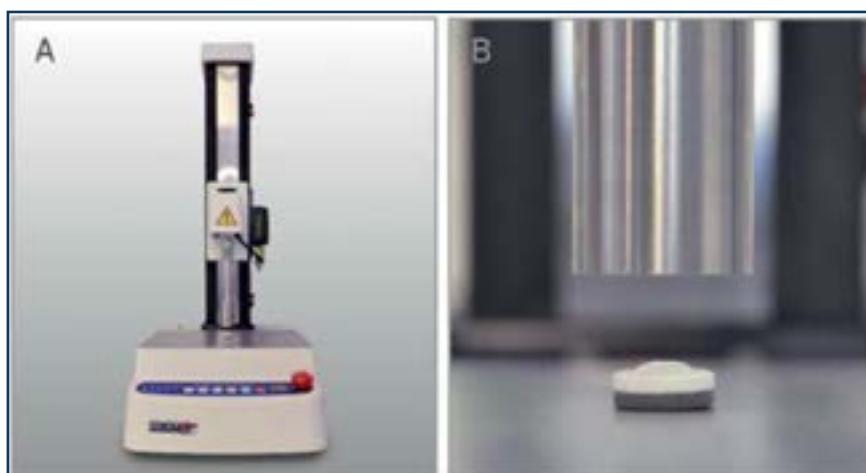


Рис. 1. А – анализатор текстуры TA.TX от Winopal; В – двухслойная таблетка с плоской поверхностью с нанесенным суперклеем, размещенная под верхним пуансоном

Таблица 2.
Сила разрыва слоев двухслойной таблетки с плоской поверхностью в зависимости от приложенной силы прессования и состава первого слоя

Сила прессования	Состав, использованный как первый слой	Сила разрыва слоев таблетки, Н
<1 кН	Состав S	39,9*
	Состав D	35,2*
2 кН	Состав S	29,6
	Состав D	26,5
4 кН	Состав S	17,8
	Состав D	20,3

* Таблетки не разделялись между слоями, но разрушались внутри слоя состава D.

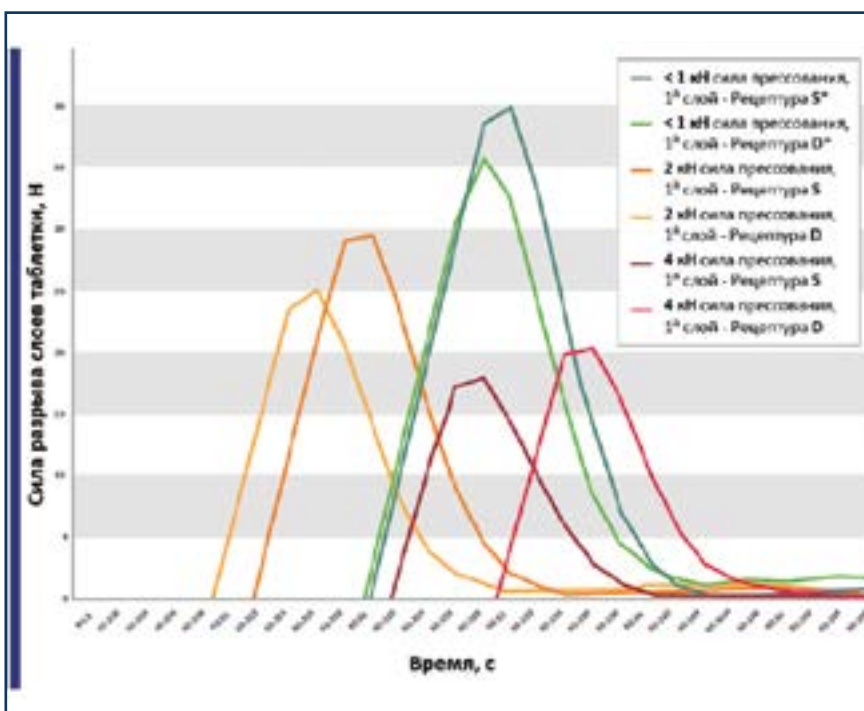


График 1. Измерительные кривые разделения слоев таблетки, полученные с помощью анализатора структуры

*Таблетки не разделялись между слоями, но разрушались внутри слоя состава D.

Таблица 3.
Прочность первого слоя и всей двухслойной таблетки в зависимости от силы прессования. Финальное усилие прессования – 5 кН во всех случаях

Сила прессования	Состав, использованный как первый слой	Прочность первого слоя, Н	Прочность двухслойной таблетки, Н
<1 кН	Состав S	7	160
	Состав D	5	180
2 кН	Состав S	78	172
	Состав D	8	177
4 кН	Состав S	123	169
	Состав D	11	180

таблеток были использованы 500 мг состава S и 700 мг состава D.

Таблетирование

Обе рецептуры были спрессованы в двухслойные таблетки с плоской поверхностью диаметром 13 мм с помощью таблетпресса Fette 1200i (Fette Compacting GmbH, Schwarzenbek, Германия). Сила прессования для первого слоя составила <1 кН, 2 кН и 4 кН, для второго – 5 кН.

Кроме того, выпуклые двухслойные таблетки диаметром 14 мм и радиусом кривизны 14 мм были сжаты с помощью таблетпресса Korsch EKO (Korsch AG, Берлин, Германия). Надлежащая и чрезмерная сила прессования были приложены к первому слою.

Функциональные характеристики таблеток

Прочность на разрушение измеряли с помощью тестера для определения прочности ТВН 425 TD (Erweka GmbH, Ланген, Германия). Силу разделения двух слоев таблеток анализировали с помощью анализатора текстуры TA.TXplus от компании Winopal Forschungsbedarf GmbH (Elze, Германия). Двухслойные таблетки с плоской поверхностью были зафиксированы с помощью суперклея (Sekundenkleberblitzschnell PIPETTE был приобретен у компании UNU GmbH&Co. KG, Бюль, Германия) как с верхней, так и с нижней стороны. Усилие в 4900 г применяли в течение 60 с с помощью верхнего пуансона, который затем поднимался со скоростью 10 мм/с, разрывая два слоя между собой (рис. 1).

Результаты и обсуждение

Двухслойные таблетки с плоской поверхностью

Разделение слоев таблеток

Установлено, что сцепление между двумя слоями таблеток зависит от прилагаемой силы прессования. Наименьшее усилие для разделения двух слоев было определено

для таблеток, сжатых с усилием прессования 4 кН.

При силе прессования 2 кН для разделения двухслойных таблеток на границе раздела слоев требовалось большее усилие. Таблетки, сжатые с надлежащей силой прессования <1 кН, не могли быть разделены на границе раздела фаз. Они разрушались в слое, состоящем из состава D (табл. 2).

Усилие, необходимое для разделения двух слоев таблетки с помощью анализатора текстуры, визуализировано на графике 1. Кривые измерения, показывающие наивысшие пики (>35 Н), характерны для двухслойных таблеток, сжатых с усилием прессования <1 кН. Эти таблетки разрушаются внутри слоя, состоящего из состава D. Двухслойные таблетки, сжатые с усилием прессования 2 кН и 4 кН, описываются измерительными кривыми с более низкими пиками и могут быть разделены на границе их раздела (см. график 1).

Твердость таблеток

При индивидуальном измерении было установлено, что твердость первого слоя, состоящего из состава S, выше, чем из состава D. Это связано с повышенной сжимаемостью силикатированной микрокристаллической целлюлозы по сравнению с гидрофосфатом кальция дигидратом. Аналогичная твердость таблеток определена для двухслойных таблеток, сжатых с финальной силой сжатия 5 кН независимо от силы прессования (табл. 3).

Интересно, что на адгезию слоев и твердость таблеток не влиял порядок сжатия слоев, то есть применялся ли в качестве первого слоя пластически деформируемый состав S или хрупкий состав D.

Результаты и обсуждение

Выпуклые двухслойные таблетки Поперечные сечения

Эффект силы прессования был визуализирован по поперечному



Рис. 2А. Надлежащая сила прессования приводит к горизонтальной линии разделения между слоями. Верхний слой состоит из состава D, нижний – из состава S



Рис. 2В. Чрезмерная сила прессования приводит к выпуклой линии разделения между слоями. Верхний слой состоит из состава D, нижний – из состава S



Рис. 2С. Надлежащая сила прессования приводит к горизонтальной линии разделения между слоями. Верхний слой состоит из состава S, нижний – из состава D



Рис. 2D. Чрезмерная сила прессования приводит к выпуклой линии разделения между слоями. Верхний слой состоит из состава S, нижний – из состава D



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

сечению выпуклых двухслойных таблеток. Горизонтальная линия разделяла слои таблеток в случае применения надлежащей силы прессования (рис. 2 А и С). В противоположность этому, линия разделения между слоями была выпуклая в случае применения чрезмерной силы прессования (рис. 2 В и D). В каждом случае черный слой состоит из состава S, а белый – из состава D.

Заключение

Соприкосновение между слоями таблетки было проанализировано с помощью анализатора текстуры, который измерял усилие, необходимое для разрыва слоев. Сила прессования влияла на прочность двухслойной таблетки с точки зрения адгезии слоев. Таблетки, сжатые с надлежащей силой прессования <1 кН, были наиболее прочными и не могли быть разделены между их двумя слоями. Наименьшее усилие для разделения слоев было получено для таблеток, сжатых с избыточной силой прессования 4 кН. Никаких различий в твердости для двухслойных таблеток, сжатых с разной силой прессования, не обнаружено. В отличие от силы разделения слоев таблеток их твердость не подходит для анализа механической устойчивости двухслойных таблеток. Установлено, что выбор подходящей силы прессования более важен для качества таблетки, чем пластичность или хрупкость состава либо порядок их добавления.

Получить более подробную информацию о двухслойных таблетках можно в офисе компании «Реттенмайер». ■



Контактная информация:

ООО «Реттенмайер Рус»

РФ, 115280, г. Москва,
ул. Ленинская Слобода, д. 19 стр. 1,
Тел.: +7 (495) 276-06-40
Факс: +7 (495) 276-06-41
www.renthenmaier.ru
www.jrspharma.com

ООО «Реттенмайер Украина»

Украина, 04119, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк «Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
E-mail: info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu
www.jrspharma.com

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

PROSOLV® SMCC

Силикатированная
Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая Целлюлоза,
Коллоидный Диоксид
Кремния, Натрия Крахмала Гликолят,
Натрия Стеарил Фумарат

NEW

PROSOLV® EASYtab NUTRA

Комплексное вспомогательное вещество
для производства БАД

PROSOLV® ODT G2

Микрокристаллическая Целлюлоза,
Коллоидный Диоксид Кремния,
Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

СВЯЗУЮЩИЕ

VIVAPUR®, EMCOCEL®

Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®

Декстраты

VIVAPHARM® Povidones

Повидоны и Коповидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

НОСИТЕЛИ

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической
Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные pellets, без ГМО

ЛУБРИКАНТЫ

PRUV®

Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®

Гидрогенизированное Растительное Масло,
Гидрогенизированное Масло

NEW

LUBRI-PREZ™

Магния Стеарат

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Натрия Крахмала Гликолят,
Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Поливинилпирролидон,
поперечно-сшитый

ПОКРЫТИЯ

VIVACOAT®

Готовые системы плёночных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных
плёночных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

NEW

VIVAPHARM® PVA

Поливиниловый Спирт

ЗАГУСТИТЕЛИ • СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и
Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

NEW

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Кальция

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates

Альгиновая Кислота

NEW

VIVAPHARM® Pectins

Пектины

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA



www.jrspharma.com



ООО «Реттенмайер Рус»
115280, ул. Ленинская Слобода
д. 19, стр. 1, Москва, Россия
Телефон: +7 (495) 276-06-40
info@renthenmaier.ru
www.renthenmaier.ru

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк «Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu

Сравнительное изучение растворимости матричных таблеток, содержащих METOLOSE® SR, с использованием различных методов производства

Dr. Helene Wall, HARKE Pharma GmbH, Mülheim an der Ruhr, Germany;
Dr. Dominika Czernik-Schulz, SE Tylose GmbH, Wiesbaden, Germany

Вступление

Гидрофильные матричные таблетки приобрели популярность в 60-е годы прошлого столетия. С течением времени рецептуры с замедленным высвобождением были усовершенствованы. Обычно в состав таких рецептур входят активный ингредиент и растворимый в воде вязкий полимер. Гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), также известную как гипромеллоза, часто используют в качестве матричного полимера вследствие ее неионной природы. Полимер является водорастворимым, химически и рН-стабильным в диапазоне рН 3,0-11,0, а также устойчивым к воздействию ферментов [1].

Спрос на матричные таблетки возникает в основном при хронических заболеваниях, при которых необходимо постоянное медикаментозное лечение для поддержания определенного уровня препарата в плазме крови в течение длительного времени, особенно ночью. Матричные таблетки с замедленным высвобождением позволяют минимизировать количество необходимых для приема таблеток, что способствует четкому соблюдению предписаний врачей пациентами.

При разработке матричных таблеток необходимо учесть следующие параметры:

1. Растворимость АФИ.
2. Вязкость, количество и заменимость ГПМЦ.
3. Наличие других вспомогательных веществ [2].

Существует два возможных механизма высвобождения АФИ в

процессе растворения матричной таблетки. Показатели высвобождения высокорастворимых в воде АФИ определяются диффузией через слой геля. Слаборастворимые АФИ высвобождаются благодаря эрозии матричной таблетки.

Качество, постоянство от партии к партии и заменимость, а также размер частиц ГПМЦ 2208 являются наиболее важными качественными показателями ГПМЦ для матричной таблетки. Влияние вязкости ГПМЦ – более важный параметр для слаборастворимых АФИ, чем для высокорастворимых, а увеличение количества ГПМЦ в рецептуре приводит к снижению коэффициента растворения. Поэтому высокая вязкость METOLOSE® 90SH-SR с контролируемым размером частиц признан одним из наилучших вариантов для рецептуры с замедленным высвобождением.

Использование других вспомогательных веществ в рецептуре матричных таблеток может повлиять на профиль растворимости. Такие растворимые наполнители, как лактоза, увеличивают скорость растворения, в то время как нерастворимые наполнители

Авторы:



Dr. Helene Wall,
 HARKE Pharma GmbH,
 Mülheim an der Ruhr, Germany



Dr. Dominika Czernik-Schulz,
 SE Tylose GmbH, Wiesbaden,
 Germany

Таблица 1.
 Два исследуемых состава для оценки
 четырех различных методов приготовления

Вещество	Состав № 1	Состав № 2
Теофиллин	100 мг	100 мг
METOLOSE® 90SH-4000SR	20 мг (10%)	40 мг (20%)
Лактоза (Pharmatose 200M)	80 мг	60 мг
Магния стеарат	1 мг (0,5 в/в %)	1 мг (0,5 в/в %)
Итого	201 мг/таблетка	201 мг/таблетка