



## Пошарова розробка рецептур таблеток

**Двошарові таблетки недостатньо використовуються для зниження надмірного терапевтичного навантаження на пацієнта. Слід зазначити, що їхня рецептура є більш складною порівняно з такою звичайних одношарових продуктів.**

**П**ротягом багатьох років пероральний прийом лікарських засобів залишається переважним способом їхньої доставки головним чином завдяки зручності для пацієнта та технологічності виробництва цієї форми. «Таблетки –

найбільш стабільна та широко застосовувана пероральна лікарська форма (OSD), що дозволяє знизити вартість лікування, а також гарантує хорошу дохідність і допомагає пацієнту дотримуватися схеми лікування», – стверджує Федеріка Джатті

(Federica Giatti), технолог із процесів пресування групи компаній IMA.

Проте звичайні таблетки з негайним вивільненням призначені для вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) відразу після перорального прийому, що зазвичай означає швидке всмоктування лікарського засобу без конкретної направленості його терапевтичної дії. Для можливості управляти процесом вивільнення АФІ після його потрапляння в організм вико-



ристовували різні методи, метою яких є контроль терапевтичної ефективності лікування, удосконалення дотримання пацієнтом схеми та режиму лікування, а також зниження частоти прийому лікарських засобів.

Двошарові таблетки почали застосовувати як засіб для досягнення контрольованої доставки лікарського засобу, що містить більше одного АФІ у складі однієї дози. Попри те, що ці лікарські форми можуть забезпечити значні переваги, існує низка специфічних складнощів і проблем, які необхідно подолати для досягнення успіху.

### Переваги двошарових таблеток

Ф. Джатті стверджує, що в сучасному світі результати безперервних наукових досліджень в галузі лікування хвороб та багатоцільові підходи відкрили широкі перспективи в розробці й виробництві лікарських препаратів. «Можливість використання двошарових таблеток дає певні переваги, які необхідно враховувати,

розробляючи комбінації двох та більше АФІ в одній лікарській формі», – каже вона.

Ф. Джатті підкреслює, що однією з переваг двошарових таблеток є можливість точного регулювання доступності кожного АФІ і диференціювання часу їхнього вивільнення, що забезпечує розділення несумісних АФІ, дозволяє пролонгувати дію лікарського засобу після його прийому та знизити частоту застосування. «Наприклад, у пацієнтів похилого віку велика кількість таблеток та ліків, яких вони потребують щоденно, може впливати на якість життя або призвести до помилки при прийомі препаратів. Тому двошарові таблетки є особливо корисними для осіб цієї групи».

«Дво- або багатошарові форми забезпечують доставку декількох лікарських засобів в одній дозі, що сприяє зручності», – погоджується Ентоні Карпанзано (Anthony Carpanzano), R&D-директор компанії JRS Pharma. «Доставка в різних ша-

рах дозволяє уникнути несумісності між компонентами, чому не можна запобігти в одній монолітній структурі. Також наявність декількох шарів дозволяє здійснювати доставку компонентів з різною швидкістю, а візуально багатошарові таблетки забезпечують упізнання бренду».

### Рекомендації з розробки рецептур

Розробка рецептури двошарових таблеток є більш складною, ніж простих одношарових таблеток, оскільки потрібно розробити два (або більше) оптимальних варіанти грануляції. «Зазвичай для одержання підходящої для пресування суміші необхідно мати сипучий та однорідний, з точки зору розподілу частинок за розміром, порошок. Частилки, що входять до його складу, повинні характеризуватись достатньою здатністю до зчеплення, щоб з'єднуватись та утримуватись разом, але не занадто сильно, аби не прилипати до металевих поверхонь», – коментує Ф. Джатті.

«Для мінімізації перехресного забруднення між шарами важливими є такі характеристики суміші, як здатність до пресування, сипкість, однорідність та низький рівень пилоутворення, – відмічає Е. Карпанзано. – Сипкість – особливо важлива характеристика для виробництва дво- та багатошарових таблеток».

«Однорідність та відсутність дефектів готової таблетки можна гарантувати за рахунок характеристик суміші, – продовжує Ф. Джатті. – Сумісність є ще однією важливою характеристикою, яку необхідно враховувати. Якщо АФІ, що входять до складу рецептури, є несумісними, їх необхідно розділити по різних шарах і скласти рецептуру з урахуванням передбачуваного вивільнення. І останнє, проте, не менш важливе застереження: достатня адгезія між двома шарами має бути гарантована безпосередньо після таблетування, а також у процесі зберігання, пакування та транспортування».

Для забезпечення стабільності процесу виготовлення двошаро-



Таблетпрес Prexima 800 для виробництва двошарових таблеток

вих таблеток виробники ще на етапі їхньої розробки та випуску повинні підібрати правильне дозування при заповненні матриці, а також визначити силу попереднього і основного пресування. Розробники рецептур, своєю чергою, мають вибрати підходящу для прямого пресування допоміжну речовину з метою забезпечення хорошої сипкості, пресування та таблетування суміші, – пояснює Ф. Джатті. – У процесі таблетування має бути відсутня контамінація між шарами. Розробники рецептур сприятимуть зменшенню вірогідності забруднення, якщо зроблять вибір на користь порошку з більшим розміром частинок, що дозволить зменшити кількість пилу, який осідає на таблетпресі, а виробники – завдяки направленому відсмоктуванню пилу».

Е. Карпанзано підкреслює, що більшість проблем, які необхідно вирішити при розробці двошарових таблеток, пов'язані з технологічним процесом або обладнанням. Проте є інші важливі чинники, такі як міжшарова адгезія та товщина шарів, залежно від форми пресінструмента, зокрема радіус кривизни поверхні пуансона.

Ф. Джатті стверджує, що більше уваги слід приділити адгезії між двома шарами. «З точки зору виробника питання щодо адгезії можна вирішити, застосовуючи невелику силу в процесі пресування першого шару, тоді як розробники рецептур повинні перш за все враховувати внутрішні характеристики (кристалічну структуру, дійсну щільність, розподіл частинок за розмірами) всіх наявних допоміжних речовин та АФІ», – пояснює вона.

Ф. Джатті вважає, що несумісність інгредієнтів є найбільш серйозною проблемою, яку потрібно розв'язати. «Різні профілі вивільнення та фізичне розділення АФІ мають бути забезпечені за рахунок вибору відповідного типу і відсоткового вмісту допоміжної речовини (речовин) або шляхом використання певної технології виробництва», – додає вона.

Окрім цього, на думку Е. Карпанзано, розробка технологій, призначених для пресування багатшарових таблеток, досить добре відпрацьована, і наразі системи потребують лише «тонкого» налаштування. «Продовжується розробка покриття оболонкою шляхом пресування або «таблетки-в-таблетці», – зауважує він.

Ф. Джатті звертає увагу на програмне забезпечення, яке може допомогти розробникам у виборі найбільш оптимальної рецептури, наприклад, IMAGO (IMA Group). «Це



Пуансони Prexima 800

програмне забезпечення включає інструмент, що збирає дані зі встановлених на машині датчиків, як-от сила попереднього-основного пресування та сила виштовхування, а також визначає характеристики таблеток (маса, товщина, діаметр, міцність) з метою аналізу «поведінки» порошку», – пояснює вона.

«Існує також інше програмне забезпечення, яке допомагає вибрати співвідношення та тип зв'язуючого наповнювача, наприклад ZoomLab компанії BASF, – продовжує Ф. Джатті. – Комбінація цих допоміжних засобів та досвід поста-

чальника і виробника можуть поліпшити та зробити легшим вибір для розробників рецептур».

### Вибір допоміжних речовин

«Вибір допоміжних речовин для двошарових таблеток є таким само важливим, як і для однокомпонентних таблеток; у деяких випадках він є визначальним фактором, – наголошує Гернот Варнке (Gernot Warnke), керівник відділу глобальних досліджень та розробок компанії JRS Pharma. – Наприклад, при роботі високошвидкісного таблетпреса заповнення матриці сумішшю, що пресується, здійснюється в момент, коли матриця проходить нижче пристрою подачі, а нижній пуансон опускається вниз. Цей рух вниз відбувається швидко і створює такий ступінь всмоктування, який сприяє наповненню матриці. Всмоктування допомагає компенсувати недостатню оптимальну сипкість деяких матеріалів, забезпечуючи рівномірне заповнення матриці та, в остаточному підсумку, допомагає завжди одержувати таблетки з однаковою масою».

Проте Г. Варнке застерігає, що для багатшарових таблеток перевага, які створює рух пуансона вниз, можна досягти лише для першого або нижнього шару таблетки. «В процесі заповнення порожнини матриці будь-якими наступними шарами слід враховувати виключно сипкість суміші, що таблетується. Відповідно, для забезпечення параметрів сипкості наступних шарів необхідно підбирати допоміжні речовини, які в результаті забезпечать найкращі характеристики сипкості», – стверджує Г. Варнке.

Вибір оптимальної допоміжної речовини для першого шару також важливий, тому що поверхня після ущільнення повинна мати достатньо грубу пористість, аби забезпечити потрібну адгезію другого шару, – продовжує він. – Доведено: якщо перший шар має занадто гладку поверхню (з огляду на склад суміші або надмірну силу пресування), то між ним і другим (або

наступним) шаром не буде достатньо міцної адгезії. Відповідно, існує вірогідність розділення шарів у разі мінімального струшування (наприклад, під час виштовхування, вивантаження, пакування або зберігання протягом терміну придатності продукту)».

«Беручи до уваги той факт, що до першого шару (в багатшаровій таблетці) зазвичай застосовується невелике зусилля пресування, суміш повинна витримувати наступне пресування на другому етапі таблетування, не спричиняючи її крихкості, – додає Ф. Джатті. – До того ж вибір допоміжної речовини з хорошими властивостями пресування може поліпшити загальні результати таблетування та допомогти вирішити потенційну проблему подальшої сепарації, розшарування та утворення сколів».

«На завершення, – продовжує Ф. Джатті, – зазначу, що сипкість суміші для першого та другого шарів повинна бути достатньо хорошою для того, щоб під час завантаження таблетпреса не виникло жодних проблем, які могли б спричинити зниження продуктивності або загальної працездатності виробничого обладнання».

### Регуляторні фактори

«У випадку з двошаровими таблетками необхідно враховувати широкий спектр нормативно-регуляторних факторів: дотримання правильного підходу на засадах Належної виробничої практики для забезпечення виробництва високоякісних таблеток відповідно до стандартних специфікацій замовників та з урахуванням фармакопейних вимог, – уточнює Ф. Джатті. – У той же час таблетки повинні бути без дефектів, сколів та розділення двох окремих шарів, а твердість готових таблеток має бути достатньою, щоб витримати наступні процеси обробки та подальший обіг».

«Глибокий аналіз будь-якої несумісності між АФІ та допоміжною речовиною має вирішальне значення. Слід уникати перехресного забруднення між шарами, – ствер-



Лопатеві мішалки Prexima 800

джує Ф. Джатті. – І насамкінець, має бути дотримане чітке розділення між шарами для забезпечення правильного вивільнення АФІ, недопущення небажаного забруднення, а також з естетичних міркувань».

«Двошарові (та багатшарові) продукти належать до категорії комбінованих, отже, повинна бути терапевтична «причина їхнього існування», – зазначає Е. Карпанзано. – Тому потрібно організувати проведення та отримати схвалення клінічних досліджень на підтримку комбінованого складу».

Він зазначає, що аналіз, розробка методики, валідація та контроль якості двошарових таблеток є більш складними порівняно з такими при виробництві одношарових продуктів, і внаслідок цього можуть займати більше часу.

### Недостатньо використана можливість

Ф. Джатті стверджує, що поточні дослідження в галузі лікування різноманітних хвороб, які потребують багатоцільового підходу, розширюють потенційну корисність двошарових таблеток для розробників. «Двошарові таблетки дають розробникам реальну можливість скоротити кількість препаратів, які

приймає пацієнт, та, з одного боку, поліпшити дотримання ним схеми лікування, а з іншого – дозволяє знизити вірогідність помилки при прийомі ліків, що, своєю чергою, також підвищує терапевтичний ефект призначених препаратів», – упевнена вона.

«На мою думку, багатшарові таблетки все ще недостатньо використовуються, тоді як вони можуть запропонувати економічно ефективні альтернативи порівняно з набагато більш складними варіантами доставки лікарських засобів як у формах з негайним вивільненням, так і модифікованим, – підсумовує Г. Варнке. – Навіть з появою 3D-друку таблеток багатшарове таблетування залишається набагато дешевшим варіантом, особливо у випадку великих обсягів виробництва». ▣



**Зоран Бубало**  
[Zoran@bubalo.rs](mailto:Zoran@bubalo.rs)  
 Тел.: +380 (63) 442-56-48

