

# Подолання труднощів у процесі прямого пресування за допомогою нового багатокomпонентного ексципієнта Kollitab™ DC 87 L



**BASF**

We create chemistry

## Вступ

Відомі своєю зручністю, таблетки є найпопулярнішою пероральною твердою лікарською формою, якій віддають перевагу як пацієнти, так і виробники. Завдяки легкості у застосуванні, дозуванні та транспортуванні її використання, серед інших переваг, поліпшує показники дотримання режиму лікування пацієнтами. У процесі виготовлення таблеток використовують три основні методи обробки: пряме пресування (DC), суху грануляцію та вологу грануляцію. Більш широко застосовують метод прямого пресування, оскільки він усуває необхідність у проведенні додаткових етапів обробки, яких потребує суха або во-

лога грануляція, таких як вальцювання з подальшим подрібненням отриманих стрічок та додавання зв'язувальної речовини, що своєю чергою дозволяє зменшити час і витрати в процесі виробництва.

Проте, при виготовленні лікарських форм за допомогою методу прямого пресування також потрібно додавати різноманітні ексципієнти для досягнення показників сипкості, компресії, розпаду та лубрикації. Багатоскладові допоміжні речовини, в яких поєднано два і більше функціональних матеріали в одному інгредієнті, можна використовувати для досягнення цих цілей шляхом поліпшення технологічності та характеристик продукту. Завдяки ско-

роченню складності виробництва і, як результат, зменшенню часу на розробку форми багатоскладові ексципієнти можуть значно прискорити час виходу продукту на ринок.

## Приклади застосування

Варденафіл HCl є інгібітором фосфодіестерази-5, який призначають для лікування хворих з еректильною дисфункцією. Він малорозчинний у воді, тому має тенденцію до мікронізації у дрібний білий порошок із широким спектром розподілу частинок за розміром (табл. 1). Мікронізовані частинки Варденафілу мають неправильну форму, що негативно впливає на технологічні та компресійні властивості речовини



**Kollitab™ DC 87 L був розроблений для поєднання всіх базових функціональних характеристик ексципієнтів, необхідних для виготовлення таблеток:**

- Лактози моногідрат – наповнювач
- Тонкодисперсний кросповідон (Kollidon® CL-F) – розпушувач
- Kollicoat® IR – сполучна речовина
- Натрію стеарил фумарат (SSF) – лубрикант

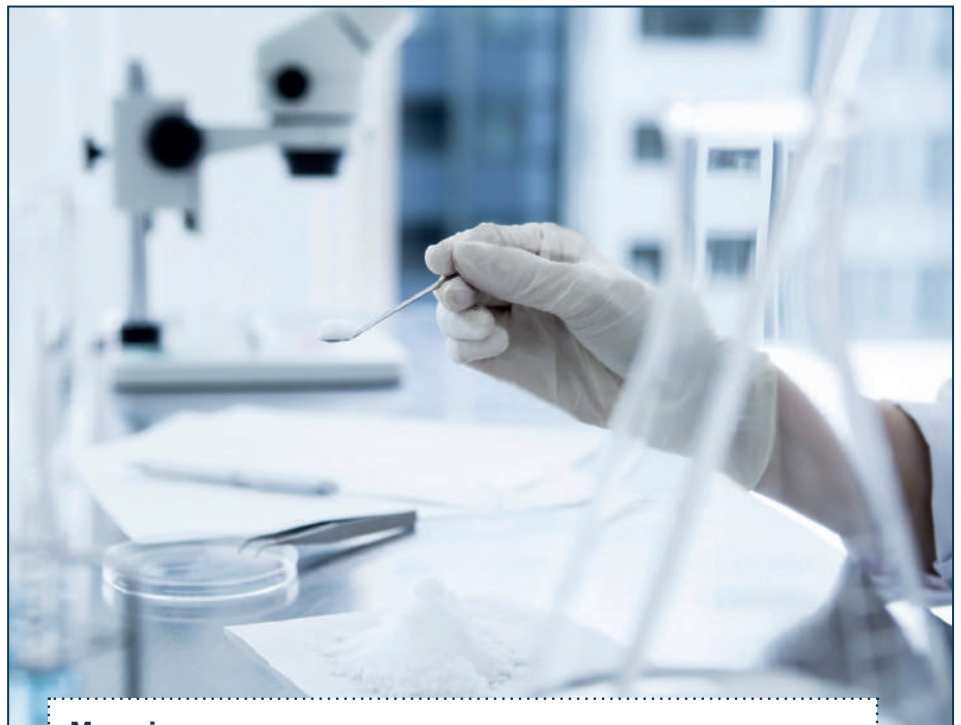


(рис. 2). Процес прямого пресування (DC) цього активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) складно здійснювати за допомогою традиційних методів без попередньої обробки шляхом вологого гранулювання, наприклад для поліпшення сипкості. Ці труднощі, пов'язані із виготовленням лікарської форми, можуть бути вирішені завдяки використанню багатоскладового ексципієнта з високими характеристиками сипкості, розробленого для процесів прямої компресії.

Kollitab™ DC 87 L – універсальний ексципієнт, призначений для прямого пресування твердих пероральних лікарських форм. Він був розроблений, щоб охопити всі основні функції допоміжних речовин, необхідних для виробництва таблеток: лактози моногідрат – наповнювач, тонкодисперсний кро-сповідон (Kollidon® CL-F) – розпушувач, Kollicoat® IR – сполучна речовина та натрію стеарил фумарат (SSF) – лубрикант. У цьому дослідженні розглянуто процес виготовлення таблеток із використанням Варденафілу HCl і Kollitab™ DC 87 L шляхом DC.

### Обговорення результатів

Kollitab™ DC 87 L – легкосипкий порошок (рис. 1), виготовлений за



### Матеріали та методи

Варденафіл HCl і Kollitab™ DC 87 L мали такі характеристики, як розподіл часток (PSD), сипкість, показники пресування й час розпаду. Спочатку Варденафіл HCl і Kollitab™ DC 87 L точно зважили та розподілили. Далі для виготовлення 1 кг 2% суміші Варденафіл пропустили крізь сито з розміром вічка 0,6 мм і змішували з Kollitab™ DC 87 L у лабораторному V-блендері протягом 15 хв за швидкості 17 об/хв.

**Таблиця 1. Характеристика порошку Kollitab™ DC 87 L та Варденафілу HCl**

Параметр	Kollitab™ DC 87 L	Vardenafil HCl
Насипна густина, г/мл	0,56	0,40
Густина після ущільнення, г/мл	0,61	0,63
Індекс Хауснера	1,09	1,75
Кут природного укосу, °	27	47
Розмір часток за Малверном:		
d 10, μm	76	7
d 50, μm	158	28
d 90, μm	275	112
Сипкість	1,3	3,8



Рис. 1. Вільносипкий порошок Kollitab™ DC 87 L



Рис. 2. Мікронізований та когезивний Варденафіл HCl



Рис. 3. Скануюча електронна мікроскопія (SEM) Kollitab™ DC 87 L

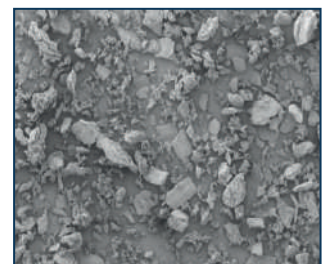


Рис. 4. Скануюча електронна мікроскопія Варденафілу HCl



**Таблиця 2. Віскозиметр FT4 – коефіцієнт пресування (%) та аналіз сипкості Kollitab™ DC 87 L, Варденафілу та їхньої суміші**

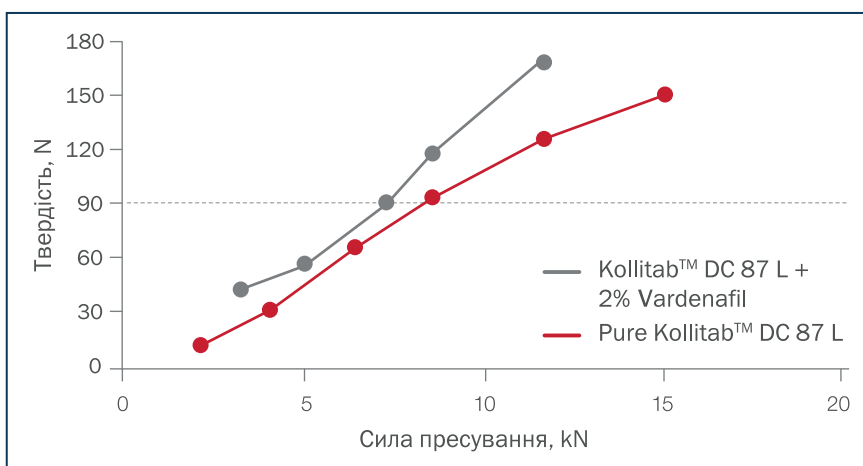
Матеріал @ 15,0 кПа	Сипкість	Коефіцієнт пресування % (CPS)	Злипання кПа
Kollitab™ DC 87 L	38	4	0,17
Vardenafil HCl	5	25	1,50
98% Kollitab™ DC 87 L + 2% Vardenafil HCl	24	4	0,27

допомогою методу висушування розпилюванням. Цей багатоскладовий ексципієнт має середній розмір часток 160 нм (табл. 1) та сферичну морфологію (рис. 3). Своєю чергою Варденафіл HCl є жовтуватим, мікронізованим і когезивним порошком (рис. 2), який складається з неоднорідних, сегментованих часточок.

Завдяки сферичним часточкам Kollitab™ DC 87 L має чудовий показник сипкості, що доводять малий кут природного укосу та індекс Хауснера (табл. 1). Своєю чергою Варденафіл HCl характеризується поганою сипкістю, що вимагає підвищеної уваги при розробці лікарських форм, оскільки цей небажаний показник може призвести до неналежної однорідності речовини і різниці у масі таблеток під час процесу таблетування.

Порошковий віскозиметр FT4 використовували для проведення компресії та тестів сили зсуву Kollitab™ DC 87 L, Варденафілу і 2% суміші лікарської форми. Аналіз пресування (%) було використано для вимірювання відсотка зміни об'єму внаслідок дії навантаження.

Речовини, які свідчать про високі характеристики при стисканні, мають також когезивні властивості, компактний розмір часточок та хороші показники сипкості. Дані тестів сипкості були важливими для розуміння ступеня проходження порошку через дозатори і лабораторні лійки, а також для визначення схильності до



**Рис. 5. Виробничий профіль чистого Kollitab™ DC 87 L та суміші Kollitab™ DC 87 L + 2% Vardenafil**

формування злипань і провалів у структурі під час компресії та інших динамічних процесів. Коефіцієнт функції сипкості (FFc) обчислювали з використанням даних тестів сипкості. Вищий показник коефіцієнта був пов'язаний із кращою сипкістю внаслідок зменшення впливу внутрішніх сил (Ван-дер-Ваальса тощо).

Як свідчать дані табл. 2, Kollitab™ DC 87 L продемонстрував **низький коефіцієнт пресування (%), злипання і високу сипкість**. Виходячи із цих результатів, дослідники дійшли висновку, що Kollitab™ DC 87 L не був схильним до агломерації. Більше того, цей багатоскладовий ексципієнт зберіг високий показник сипкості незалежно від умов використання

(зберігання, наповнення/фасування). Своєю чергою Варденафіл HCl мав низький показник сипкості й високі показники компресії та злипання, типові для матеріалів зі схильністю до злипання і низьким показником сипкості. Після змішування обох матеріалів у 2% суміші Kollitab™ DC 87 L підвищив показники сипкості Варденафілу, зменшивши його схильність до злипання, поліпшивши якість форми під час компресії та підтвердивши придатність для обробки за допомогою методу прямого пресування.

Kollitab™ DC 87 L і суміш Kollitab™ DC 87 L + 2% Варденафіл HCl були спресовані у таблетки по 250 мг із використанням круглого пуансона розміром 9,0 мм із пре-

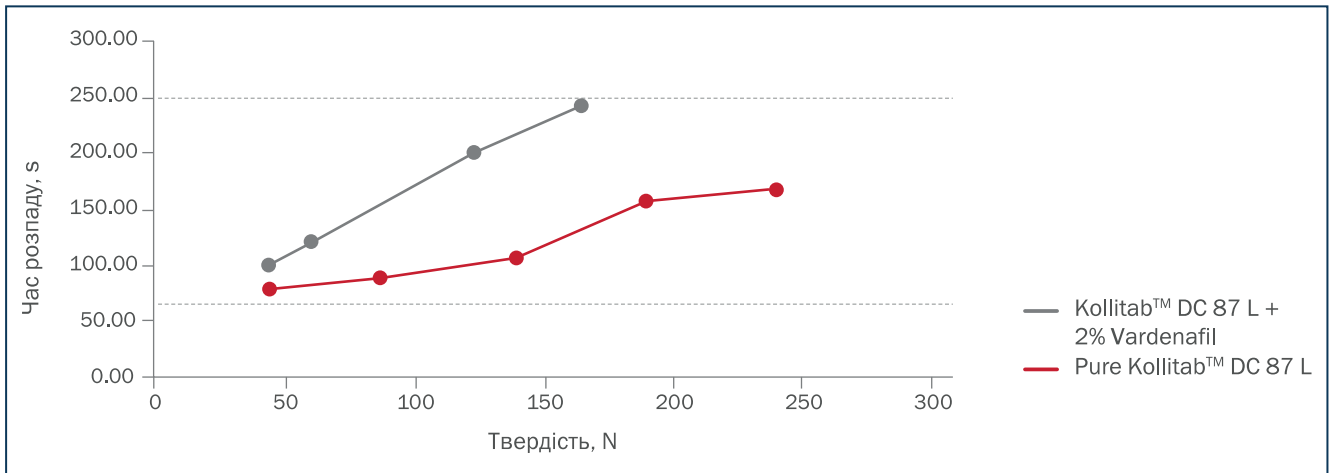
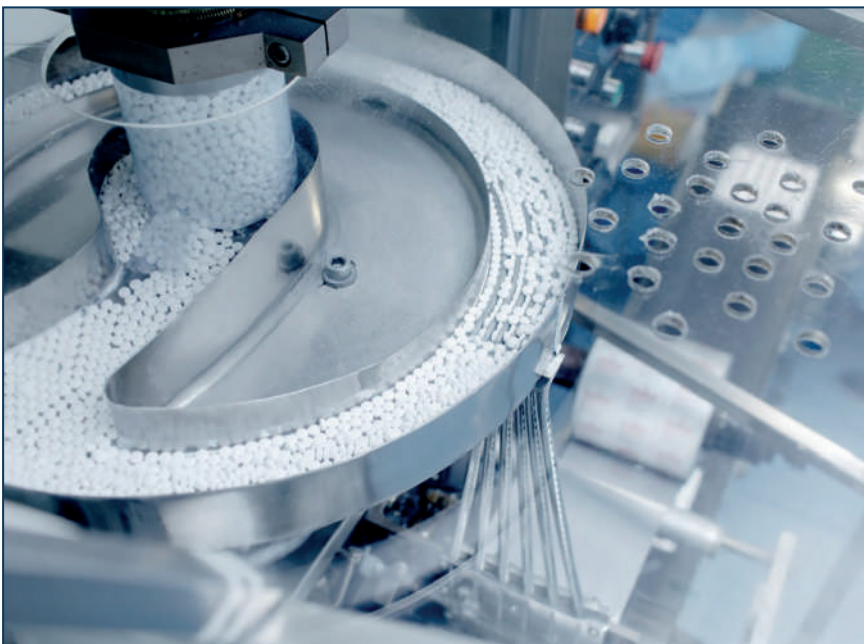


Рис. 6. Час розпаду чистого Kollitab™ DC 87 L та таблеток Kollitab™ DC 87 L + 2% Варденафілу у воді за температури 37 °C



сування форми, застосування Kollitab™ DC 87 L у 2% формі дозволило використовувати найменшу силу стиснення для виготовлення таблетки за допомогою методу прямого пресування та досягнути показника твердості 90 N. За допомогою Kollitab™ DC 87 L вдалося **забезпечити високий показник твердості із застосуванням малої сили пресування**, що позитивно вплинуло на виробничий процес, зокрема підвищило темп виробництва і **знизило зношування обладнання через ви-**

сом для таблеток KORSCH XL 100. Проаналізовано різні показники сили пресування для визначення виробничого профілю чистого Kollitab™ DC 87 L та 2% суміші (рис. 5).

Враховуючи, що ідеальний показник твердості таблеток у 10 разів (10x) більший за їхній розмір, для таблетки діаметром 9 мм оптимальним був би показник 90 N. На рис. 3 показано, що

Kollitab™ DC 87 L вимагав сили стиснення 9,0 kN для формування таблетки із цільовою твердістю 90 N. Після змішування Kollitab™ DC 87 L з 2% Варденафілом силу стиснення було зменшено до 7,0 kN для досягнення такого самого показника твердості – 90 N. Незважаючи на те, що мікронізовані частинки з різною формою Варденафілу могли негативно впливати на показник пре-



**користання надлишкової сили пресування.** Науковці та спеціалісти, які займаються розробкою рецептур для виготовлення лікарських засобів, повинні дуже ретельно підбирати матеріали, які мають високі показники пресування і при цьому справляють мінімальний вплив на розчинність засобу та показники розпаду. В той час як деякі целюлозні ексципієнти подовжують час розпаду лікарських форм, особливо у разі прикладання великої сили в процесі пресування, використання Kollitab™ DC 87 L забезпечує менший час розпаду таблеток низької та високої твердості завдяки своєму унікальному складу, який містить тонкодисперсний кросповідон (Kollidon® CL-F). Цей суперрозпушувач моментально розбухає при контакті з водою і руйнує таблетку, а завдяки розмірам своїх часточок діє як сполучна речовина та допомагає у процесі пресування. Kollitab™ DC 87 L також містить у своєму складі натрію стеарил фумарат (SSF) – менш гідрофобний лубрикант, який майже не зазнає впливу під час надмірного перемішування.

На рис. 6 показано час розпаду таблеток, виготовлених із використанням чистого Kollitab™ DC 87

L, і таблеток із суміші Kollitab™ DC 87 L + 2% Варденафілу з широким ступенем твердості. Розпад усіх таблеток відбувся протягом 5 хв незалежно від їхньої твердості.

### Висновок

Пряме пресування є найпоширенішим методом виготовлення таблеток, проте під час його проведення іноді потрібно використовувати спеціалізовані ексципієнти для забезпечення швидкого й ефективного виробничого процесу. Універсальні багатоскладові ексципієнти є поліфункціональними матеріалами, розробленими для використання у певних лікарських формах. Їх виготовляють шляхом комбінування основних ексципієнтів в одному матеріалі для досягнення оптимальних показників технологічності та характеристик продукту.

Kollitab™ DC 87 L є найновішим універсальним багатоскладовим ексципієнтом, який об'єднує основні функції допоміжних речовин, необхідних для виробництва таблеток: лактози моногідрат – наповнювач, тонкодисперсний кросповідон (Kollidon® CL-F) – розпушувач, Kollicoat® IR – сполучна речовина і натрію стеарил фумарат (SSF) – лубрикант.



Kollitab™ DC 87 L є ідеальним рішенням для подолання труднощів у процесі прямого пресування при застосуванні різноманітних АФІ, таких як Варденафіл НСІ. Його використання забезпечує послідовність процесу та зменшує кількість змін, а також гарантує розпад таблеток із будь-якими показниками твердості.

Змішування Kollitab™ DC 87 L разом із такими АФІ, як Варденафіл НСІ, забезпечує високу сипкість, твердість таблетки при широкому спектрі сили пресування, а також незначний час розпаду. Ці переваги можуть спростити процес розробки лікарської форми, знизити виробничі витрати та пришвидшити процес виходу продукту на ринок. ■

**Kollitab™ DC 87 L є найновішим універсальним багатоскладовим ексципієнтом, який об'єднує всі основні функції допоміжних речовин, необхідних для виробництва таблеток.**



### ТОВ ТК «Аврора»

Україна, м. Київ, 04112,  
вул. Дегтярівська, 62  
Тел.: +380 (44) 594 8777  
[sales@tc-aurora.com](mailto:sales@tc-aurora.com)  
[www.aurora-pharma.com](http://www.aurora-pharma.com)



**Завжди забезпечуємо  
необхідну точність**



ТОВ ТК «Аврора»,  
Україна, м.Київ, 04112,  
вул. Дегтярівська, 62,  
тел: +380 44 594 8777;  
e-mail: sales@tc-aurora.com  
www.aurora-pharma.com

 **BASF**

We create chemistry