



ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННОЕ
ВЕЩЕСТВО

Техническая брошюра
RetaLac®



Комбинированное вспомогательное вещество MEGGLE (гипромеллоза-лактоза, 4000 мПа·с) для прямого прессования: RetaLac®

Общая информация

Разработка препаратов с модифицированным высвобождением продолжает быть важной стратегической задачей для фармацевтической промышленности. Продукты с истекающим сроком патентной защиты являются идеальными кандидатами для реализации этой концепции. Кроме того, существуют и другие преимущества, такие как повышение эффективности за счет контролируемого высвобождения АФИ, оптимизация с экономической точки зрения производства, повышение комплаентности пациента. Для формирования гидрофильных матриц при изготовлении препаратов с модифицированным высвобождением АФИ в качестве наполнителя традиционно применяется гипромеллоза (гидропропилметилцеллюлоза или ГПМЦ) [1]. Структурная формула ГПМЦ представлена на рисунке 1.

Заместитель „R“ может представлять собой атом водорода, метильную или гидроксипропильную функциональные группы. Степень замещения также как и молекулярная масса оказывают влияние на физико-химические свойства. По степени замещения основные фармакопеи (Ph. Eur., USP-NF и JP) подразделяют гипромеллозу на четыре класса (1828, 2208, 2906, 2910). Классификация производится в соответствии с относительной степенью замещения: первые две цифры показывают процент метильных групп, а последующие две

процент гидроксипропильных групп. Существуют предельные значения степени замещения. Кроме того, существует способ определения средней длины цепи посредством измерения кажущейся вязкости. Гипромеллоза 2208, номинальная вязкость которой около 4000 мПа·с (2%-ный раствор, 20 °С), часто используется при изготовлении препаратов с модифицированным высвобождением АФИ.

Хотя гипромеллоза за счет различных степеней замещения и молекулярной массы позволяет обеспечить желаемое высвобождение индивидуального активного вещества, ее применение, как правило, ограничено традиционным, энергоемким и трудоемким способом производства - влажным гранулированием.

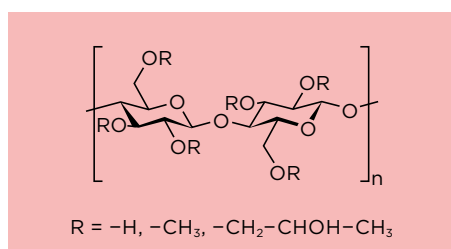


Рисунок 1: Структурная формула гипромеллозы. Заместителем „R“ может быть атом водорода, метильная или гидроксипропильная группа. Вид и степень замещения „R“, также как и молекулярная масса (n) оказывают большое влияние на физико-химические свойства.

Описание продукта

Прямое прессование (DC) – известный способ в фармацевтической промышленности, который имеет множество преимуществ, включая повышенную химическую стабильность и снижение затрат [2]. В связи с повышением требований к технологическим свойствам, таким как текучесть порошка, однородность таблеточной массы и др., возникает необходимость в новых наполнителях. Учитывая физические характеристики производных целлюлозы, представляющих собой мелкий волокнистый порошок, не удивительно, что гипромеллоза не удовлетворяет предъявляемым требованиям. Несмотря на ряд усовершенствований в производстве гипромеллозы, таких как агломерация, материал все еще обладает недостаточной прессуемостью. Такие недостатки, как сегрегация, низкая насыпная плотность, плохая текучесть порошка, а также низкая прессуемость ограничивают применение гипромеллозы в прямом прессовании (DC).

Для преодоления этих ограничений методом грануляции в кипящем слое компанией MEGGLE было разработано комбинированное вспомогательное вещество RetaLac®, содержащее гипромеллозу и лактозу. Обладая улучшенными функциональными свойствами, RetaLac® удовлетворяет требованиям, предъявляемым к наполнителям для прямого прессования.

RetaLac® – первое комбинированное вспомогательное вещество, содержащее гипромеллозу и лактозу, специально предназначенное для прямого прессования (DC) и сухой грануляции препаратов с модифицированным высвобождением. Технологический процесс производства RetaLac® – грануляция в кипящем слое.

Благодаря процессу производства, каждая частица RetaLac® содержит лактозу и гипромеллозу, что улучшает функциональные свойства: текучесть и однородность. Кроме того, из-за структуры частиц, RetaLac® обладает как пластичной так и хрупкой деформацией, что увеличивает его прессуемость по сравнению с механической смесью и влажным гранулированием и делает его пригодным для прямого прессования (DC) .

Высвобождение АФИ регулируется преимущественно его диффузией через гидрофильную матрицу и не зависит от pH в интервале от 1,0 до 7,4. Чтобы свести к минимуму время разработки, можно рассчитать время высвобождения АФИ как функцию геометрии таблетки. Этот расчет возможен только для RetaLac® в связи с его лучшей смачивающей способностью и не пригоден для таблеток, изготовленных методом влажного гранулирования или из механической смеси отдельных компонентов.

Нормативная информация и качество продукта

Применяемые для производства RetaLac® компоненты: моногидрат альфа-лактозы и гипромеллоза соответствуют фармакопейным статьям (Ph. Eur., USP-NF и JP). При производстве RetaLac® химические свойства исходных материалов не изменяются. RetaLac® можно рассматривать как смесь двух компонентов, соответствующих фармакопейным статьям [3].

RetaLac® имеет драг-мастер-файл (DMF) в управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). По запросу предоставляется доверенность „Letter of Authorization“. Спецификацию и другие нормативные документы можно скачать на сайте www.meggle-pharma.com.

Производство вспомогательных веществ в Вассербурге, Германии сертифицировано по стандарту DIN ISO 9001:2015 и действует в соответствии с рекомендациями IPEC-PQG (Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients) и с общей статьей Американской фармакопеи (USP-NF) <1078> GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. С 2014 года MEGGLE является EXCiPACT™-сертифицированным производителем и поставщиком вспомогательных веществ.

В Вассербурге производится весь ассортимент фармацевтической лактозы MEGGLE: просеянная, молотая, агломерированная, спрей драй (полученная распылительной сушкой) и комбинированные вещества на основе лактозы. Кроме того, MEGGLE является членом IPEC (Международный совет фармацевтических наполнителей).

MEGGLE постоянно инвестирует в расширение производства, в повышение эффективности и принимает активное участие в охране окружающей среды. Производство вспомогательных веществ, отвечающим фармацевтическим стандартам, является нашей первоочередной задачей.

Применение

Комбинированные вспомогательные вещества – новаторские превосходные продукты с улучшенными функциональными свойствами, которые нельзя достичь при простом смешении компонентов. В следующей таблице приведены рекомендуемые области применения.

| Области применения | | | | | |
|--------------------------|-------------------|---|------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Комбинированное вещество | | | | | |
| | Капсулы | Таблетки (Модифицированное высвобождение) | | Другие | |
| | Наполнение капсул | Прямое прессование (также для многослойных и мини-таблеток) | Сухая грануляция | Приготовление водных ратсворов ГПМЦ | Экструзия, сферонизация |
| RetaLac® | + | + | + | + | + |
| + = пригодно | | | | | |



international excipients certification

ПРЕИМУЩЕСТВА

RetaLac®

- Прямое прессование рецептур с модифицированным высвобождением активного вещества (отказ от влажной грануляции)
- Лучшая прессуемость по сравнению с влажным гранулированием и механической смесью
- Высвобождение АФИ может быть рассчитано как функция геометрии таблетки
- RetaLac® проявляет при деформации как хрупкие, так и пластичные свойства. Это обуславливает его высокую прессуемость
- Значительное улучшение смачиваемости по сравнению с чистой гипромеллозой

Распределение частиц по размерам (PSD)

На **рисунке 2** представлены типичные кривые распределения частиц по размерам (PSD) для RetaLac®. По результатам анализа: x_{10} = 55 мкм, x_{50} = 150 мкм, x_{90} = 260 мкм.

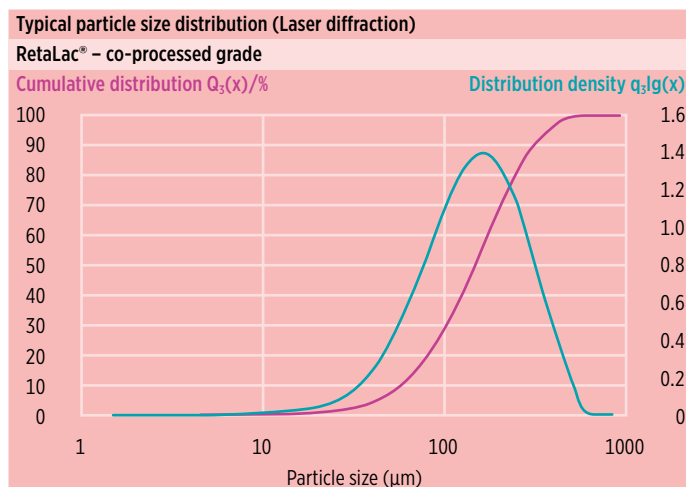


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам RetaLac®; x_{10} , x_{50} и x_{90} 55, 150 и 260 мкм соответственно. Лазерный анализатор: Sympatec®/Helos & Rodos.

Изотермы сорбции

В связи с гигроскопичностью гипромеллозы при высокой относительной влажности RetaLac® поглощает влагу. На **рисунке 3** представлены результаты гравиметрического определения абсорбции/десорбции водяного пара (DVS). Изотерма сорбции механической смеси двух компонентов аналогична изотерме сорбции RetaLac® (на рисунке не показана).

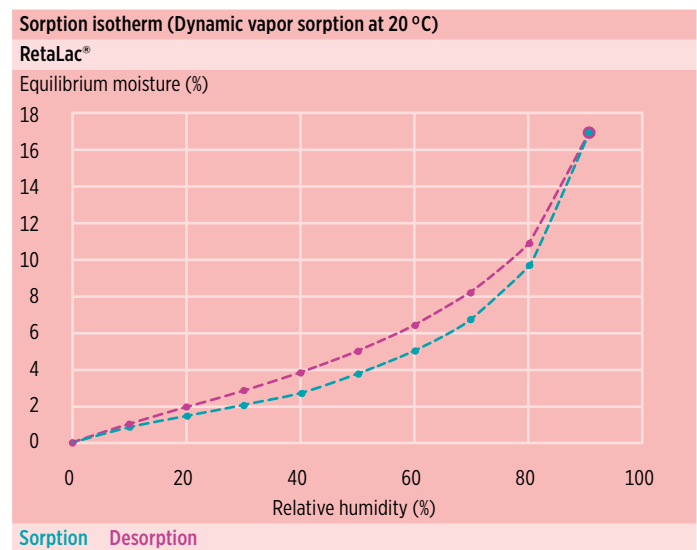


Рисунок 3: Изотермы сорбции и десорбции ($t=20$ °C) RetaLac®. Поглощение влаги происходит за счет гипромеллозы и пропорционально относительной влажности. Комбинированное вещество RetaLac® и соответствующая механическая смесь проявляют одинаковые сорбционные свойства. Анализатор динамической сорбции паров SPSx-1µ.

Однородность партий

Высокая однородность партий продуктов обусловлена техническим опытом MEGGLE в производстве лактозы, приобретенном в результате более чем 60-летней традиции. Самые строгие критерии качества, а также постоянный контроль в процессе производства (IPC) обеспечивают качество продукта.

Растровый электронный микроскоп (РЭМ)

Полученный совместной обработкой лактозы и гипромеллозы наполнитель RetaLac® представляет собой порошок белого цвета, без запаха, частично растворимый в холодной воде. RetaLac® состоит из равных частей моногидрата альфа-лактозы и гипромеллозы (тип 2208, также известен как „К“) с номинальной вязкостью 4000 мПа·с (2% -ный раствор, 20 °С). Оба компонента отвечают требованиям Фармокопеи. В результате грануляции в псевдооживленном слое образуются крупные, сфероидальные, пористые частицы, размер которых соответствует размеру частиц фармацевтических наполнителей для прямого прессования (x_{50} лежит между 100 и 200 мкм).

Как видно на снимке, сделанного с помощью РЭМа, частицы представляют собой агломераты кристаллического моногидрата альфа-лактозы с волокнистой гипромеллозой. Разделение RetaLac® на отдельные компоненты (гипромеллозу и лактозу) физическим способом невозможно. RetaLac® обладает лучшей текучестью и прессуемостью по сравнению с механической смесью отдельных компонентов.

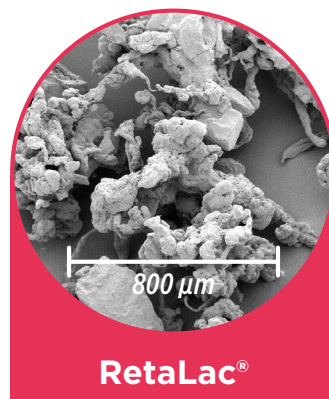


Рисунок 4: Снимок RetaLac®, сделанный с помощью РЭМа. В результате грануляции гипромеллозы и моногидрата альфа-лактозы образуются пористые, сфероидальные частицы, обладающие хорошей текучестью и прессуемостью. Снимок сделан с помощью РЭМа ZEISS Ultra 55 FESEM (U = 5 kV; Au/Pd напыление).

Функциональные свойства

Текучесть

Текучесть порошка является одним из важных параметров, влияющих на свойства таблеток. Для количественного определения текучности применяются различные методы: угол естественного откоса, число Гауснера, индекс Карра, объемная или массовая скорость истечения и индекс текучности, определенный с помощью FlowRatex® [4]. Данные представлены на рисунках 5 и 6.

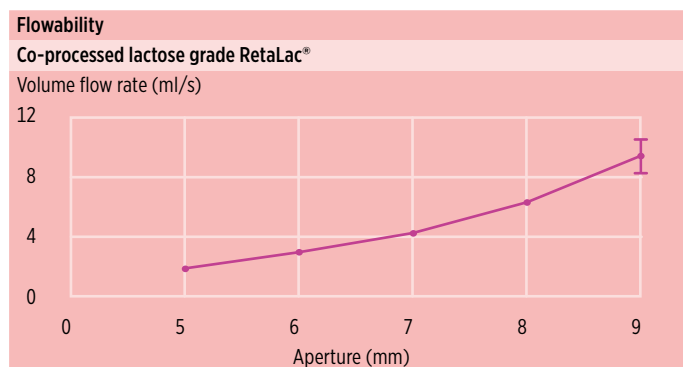


Рисунок 5: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для RetaLac®. Анализ проведен с помощью FlowRatex®.

Удельная поверхность

Хотя RetaLac® имеет развитую структуру поверхности, определение удельной поверхности (модель BET) дает относительно низкие значения (Рисунок 6). По сравнению с механической смесью отдельных компонентов процесс производства „Co-processing“ приводит к снижению значений удельной поверхности в 0,5 раза.

| Текучесть | | | | | | |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------|----------------|------------------|-------------------------------------|
| Комбинированное вещество | | | | | | |
| | Угол откоса (°) | Насыпная плотность (г/л) | Плотность при уплотнении (г/л) | Число Гауснера | Индекс Карра (%) | БЭТ поверхность (м ² /г) |
| RetaLac® | 36 | 340 | 460 | 1,35 | 26,09 | 0,27 |

Рисунок 6: Типичные значения функциональных параметров для RetaLac®. Для определения параметров использованы стандартные методы Ph. Eur. Анализатор удельной поверхности: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: Kr₂; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °C, под вакуумом.

Кинетика высвобождения АФИ

Общий механизм высвобождения лекарственного средства из лекарственных препаратов, содержащих гипромеллозу, сильно зависит от состава, растворимости АФИ, наполнителя (ей) и полимера (ов), а также геометрии таблетки [5]. Проведен тест кинетики высвобождения трех АФИ с различной растворимостью (теофиллин, парацетамол и дипрофилин), с различным содержанием (0–60 %) в двух средах: 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты и фосфатный буферный раствор (Рисунок 7). Влияние концентрации активного вещества на его абсолютное высвобождение показано на примере теофиллина. Увеличение абсолютных количеств высвобожденных лекарственных средств наблюдается независимо от среды растворения (Рисунок 8а).

| Состав | | | | | | | |
|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Кинетика высвобождения АФИ | | | | | | | |
| Содержание АФИ (%) | 5 | 10 | 20 | 30 | 40* | 50* | 60* |
| АФИ (г) | 5,0 | 10,0 | 20,0 | 30,0 | 40,0 | 50,0 | 60,0 |
| RetaLac® (г) | 94,5 | 89,5 | 79,5 | 69,5 | 58,5 | 48,5 | 38,5 |
| Стеарат магния (г) | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

* С 1 % пирогенного диоксида кремния

Рисунок 7: Состав исследуемых препаратов, состоящих из комбинированного вспомогательного вещества RetaLac® и АФИ: теофиллин, парацетамол и дипрофилин. Таблетки были изготовлены прямым прессованием на таблеточном прессе Korsch, Berlin с твердостью 60–70 N, диаметром 11,3 мм, и высотой 2,4 мм. Высвобождение АФИ анализировали с использованием аппарата для растворения (метод USP 35, перемешивание лопастной мешалкой, 80 оборотов в минуту, 37 °С; Sotax, Basel, Switzerland) в 900 мл 0,1 М растворе HCl или в фосфатном буферном растворе, pH 7,4. Для каждого опыта проведены три определения.

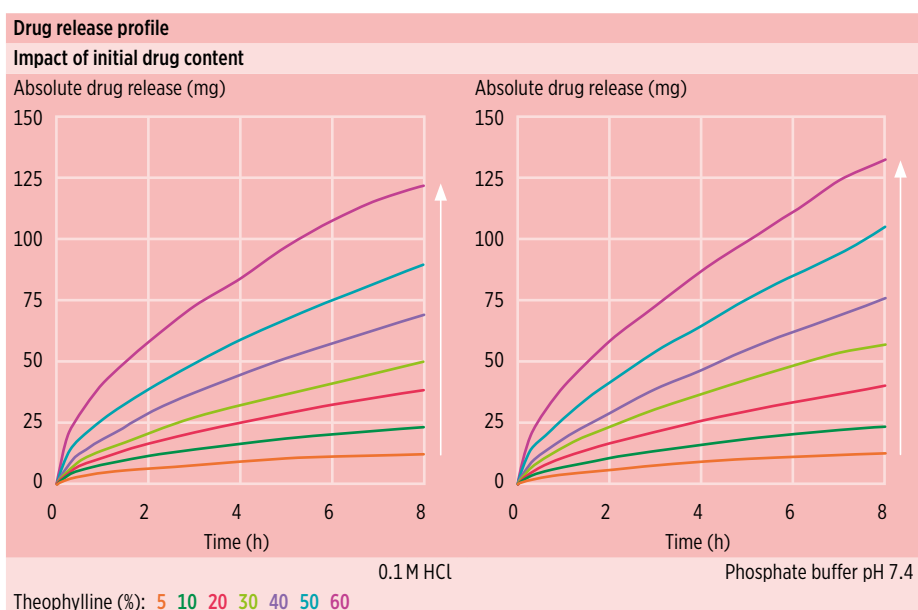


Рисунок 8а: Влияние концентрации теофиллина на его абсолютное высвобождение из таблеток на основе RetaLac® в 0,1 М растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (Высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм).

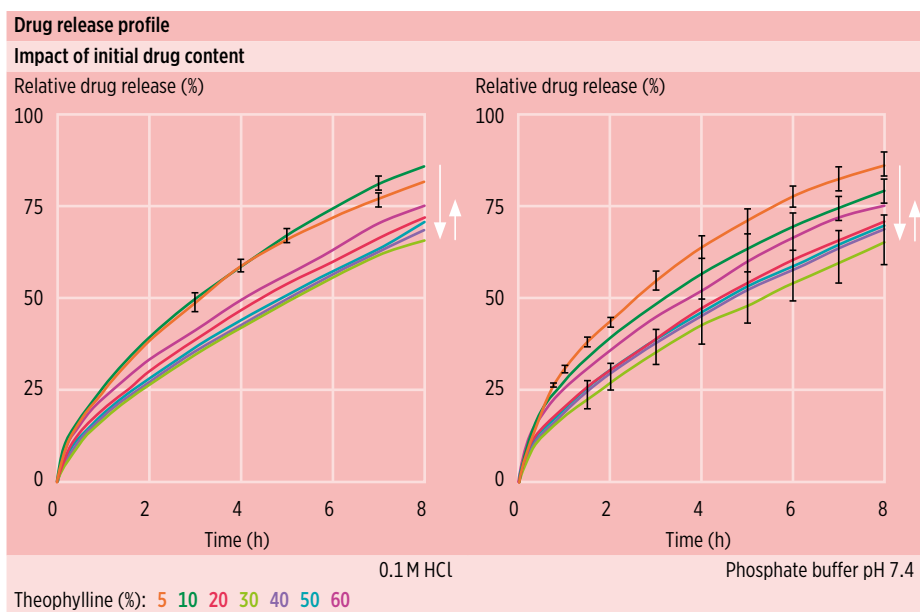


Рисунок 86: Влияние концентрации теофиллина на его относительное высвобождение из таблеток на основе Retalac®-в 0,1M растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (Высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм).

Изучение влияния концентрации АФИ на его относительное высвобождение дает представление о „феноминальном“ растворении фармацевтической субстанции. Увеличение концентрации теофиллина от 5 до 30% ведет к снижению относительного высвобождения субстанции, которое растет при более высоком содержании АФИ (> 40%). Это может быть объяснено низкой водорастворимостью активных ингредиентов: не растворенные вещества не способны диффундировать. При более высоких концентрациях теофиллина (> 40%) возрастает пористость матрицы, что приводит к увеличению высвобождения субстанции (**Рисунок 86**).

Для лучше растворимых фармацевтических субстанций парацетамола и дипрофилина этот эффект значительно меньше. Профили высвобождения при различных концентрациях АФИ представлены на **рисунках 9а и 9б**.

Summary absolute release kinetics from RetaLac®-based tablets

Impact of initial drug content

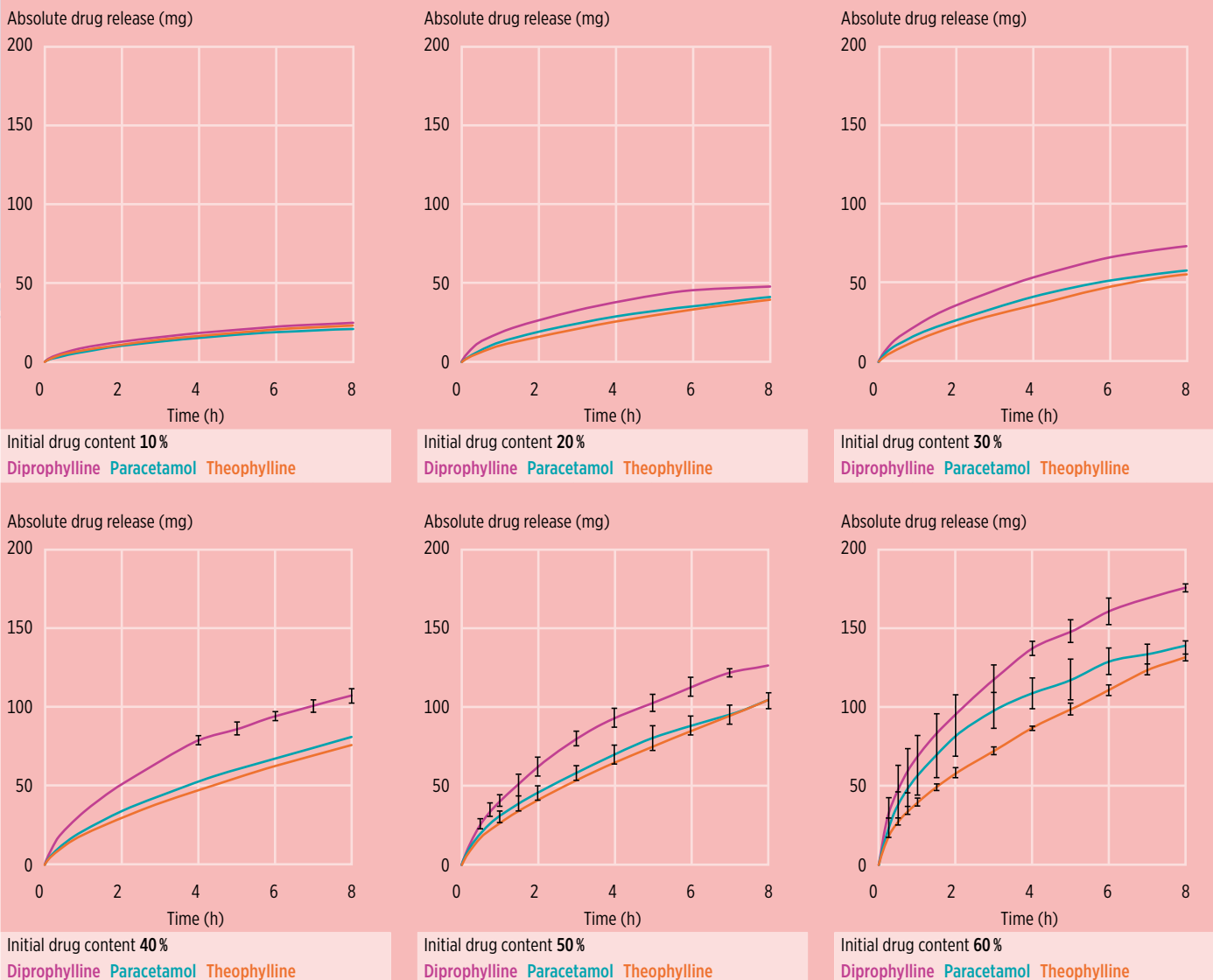


Рисунок 9а: Влияние АФИ (дипрофиллин, парацетомол и теофиллин) на его абсолютное высвобождение из таблеток на основе RetaLac® в 0,1М растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм). Ошибка измерения не во всех случаях видна на графике.

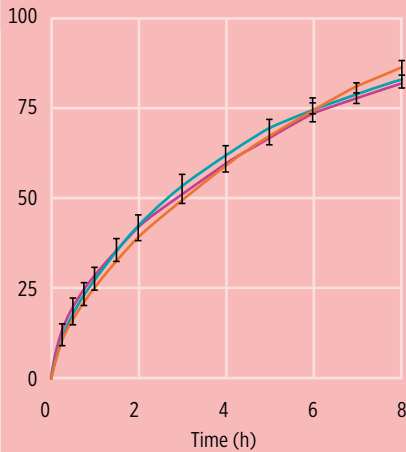
С момента введения лекарственных средств с модифицированным высвобождением были предприняты попытки теоретически предсказать профиль высвобождения фармацевтической субстанции [6]. Основной целью являлось сокращение числа экспериментов на стадии разработки до минимума и, как следствие, снижение расходов. Для таблеток на основе RetaLac® были применены различные подходы различной сложности: (I) При условии равномерного распределения АФИ, радиальном и осевом массовом потоке для цилиндрической формы в качестве прогнозирующей модели был применен второй закон диффузии Фика. (II) Комплексный численный анализ, который дополнительно учитывает ограниченную растворимость фармацевтической субстанции и (III) Слишком упрощенная модель „Early-time Approximation“. Во всех случаях была установлена корреляция между теоретическими и экспериментальными данными, что делает

возможным прогнозирование высвобождения АФИ для таблеток на основе RetaLac® [7, 8]. Впервые для таблеток, содержащих гипромеллозу и лактозу, может быть использовано упрощенное приближение с целью количественного прогнозирования высвобождения АФИ с различной растворимостью. Причиной этого неожиданного упрощения является увеличение смачиваемости гипромеллозы из-за совместной обработки с лактозой. Количество воды, необходимое для мобильности АФИ и диффузии, достигается в течение относительно короткого периода времени и остается „примерно постоянным“ независимо от концентрации фармацевтической субстанции. Это отражается в постоянных коэффициентах диффузии. С практической точки зрения очень простые математические уравнения могут быть использованы для оптимизации препарата и сокращения времени разработки (**Рисунок 10**).

Summary relative release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

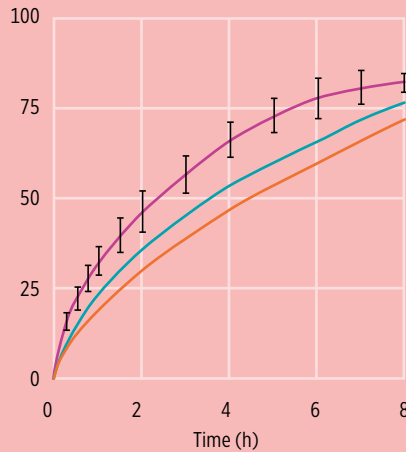
Relative drug release (%)



Initial drug content 10%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

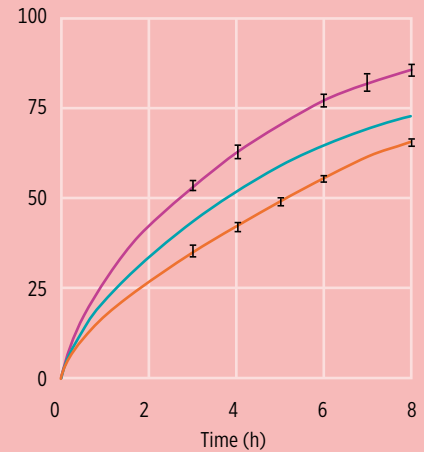
Relative drug release (%)



Initial drug content 20%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

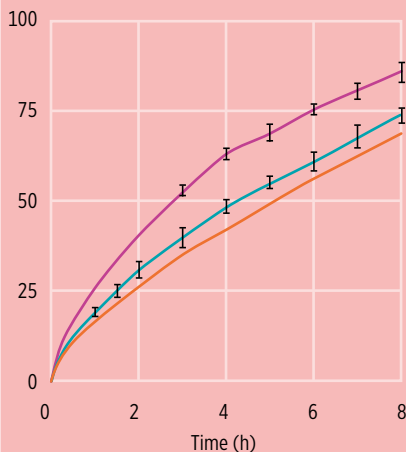
Relative drug release (%)



Initial drug content 30%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

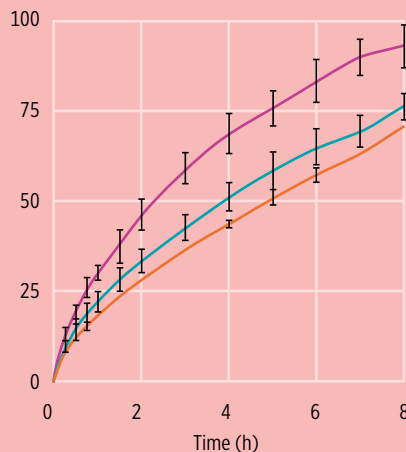
Relative drug release (%)



Initial drug content 40%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

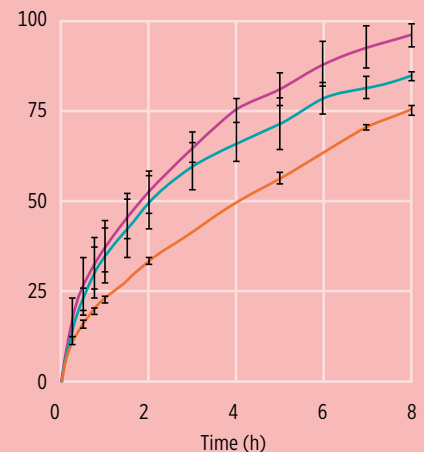
Relative drug release (%)



Initial drug content 50%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Relative drug release (%)



Initial drug content 60%

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Рисунок 9б: Влияние АФИ (дипрофиллин, парацетомол и теофиллин) на его относительное высвобождение из таблеток на основе Retalac® в 0,1М растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм). Ошибка измерения не во всех случаях видна на графике.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \sqrt{\frac{Dt}{\pi R^2}} - \frac{Dt}{R^2}$$

Рисунок 10: Для прогнозирования высвобождения фармацевтической субстанции из плоских цилиндрических таблеток на основе Retalac® может быть использовано простое приближение: где M_t абсолютное количество высвобожденного АФИ в момент времени t ; M_∞ абсолютное количество высвобожденного АФИ при равновесии; D – коэффициент диффузии и R – радиус цилиндрической таблетки. Учитывается только радиальная диффузия [7,8].

Фармакопейные требования

RetaLac® был разработан для изготовления матричных таблеток на основе гипромеллозы прямым прессованием. Фармакопеи предъявляют определенные требования к основным свойствам таблетки: однородность фармацевтической субстанции, однородность массы таблеток, истираемость.

Таблетки на основе RetaLac® отвечают требованиям Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.) относительно содержания АФИ и однородности массы таблетки при всех концентрациях АФИ. Согласно тесту „Однородность содержания АФИ в дозированных лекарственных формах (2.9.6.)“, содержание АФИ в 10 отдельных таблетках с массой > 250 мг должно быть не меньше 85% и не больше 115% от среднего содержания.

Представленные в таблице (Рисунок 11) результаты для таблеток на основе RetaLac® с различным содержанием теофиллина полностью отвечают Фармакопейным требованиям. Ни один из результатов не выходил за пределы допустимой области 85–115%, при этом относительное стандартное отклонение (RSD) не превышало 6,54%.

Также было проведено испытание на „Однородность массы дозированных лекарственных средств“ согласно Ph. Eur. (2.9.5.). Для не покрытых таблеток средней массы > 250 мг отклонение от средней массы не должно превышать 5%. Результаты при содержании активного вещества теофиллина от 10 до 60% указывают на соответствие требованиям фармакопеи. Среднеквадратичное отклонение не превышает 3% (данные не представлены).

Наконец, истираемость таблеток не должна превышать 1%. Тестирование показало, что максимальные значения истираемости не превышают 0,5% при максимальной концентрации теофиллина 60%.

| Требования фармакопеи | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Однородность содержания АФИ | | | | | | |
| Концентрация АФИ (%) | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 |
| Таблетки Содержание АФИ (мг) | | | | | | |
| # 1 | 27,00 | 55,96 | 86,52 | 109,97 | 147,74 | 176,97 |
| # 2 | 27,73 | 55,05 | 86,86 | 110,17 | 147,67 | 171,89 |
| # 3 | 27,17 | 55,41 | 86,66 | 110,07 | 149,72 | 176,60 |
| # 4 | 30,21 | 54,95 | 74,55 | 100,41 | 128,55 | 162,58 |
| # 5 | 30,04 | 53,77 | 72,61 | 107,31 | 127,2 | 165,43 |
| # 6 | 29,27 | 54,29 | 82,23 | 100,37 | 138,48 | 160,98 |
| # 7 | 28,18 | 52,83 | 88,46 | 117,17 | 149,25 | 179,65 |
| # 8 | 26,66 | 54,52 | 79,68 | 111,09 | 147,06 | 165,29 |
| # 9 | 27,34 | 57,73 | 79,01 | 118,69 | 142,83 | 172,55 |
| # 10 | 28,52 | 57,90 | 77,32 | 118,35 | 147,56 | 169,85 |
| среднее | 28,21 | 55,24 | 81,39 | 110,36 | 142,61 | 170,18 |
| sd | 1,20 | 1,53 | 5,33 | 6,23 | 8,02 | 6,12 |
| RSD (%) | 4,25 | 2,76 | 6,54 | 5,64 | 5,62 | 3,59 |
| Мин. | 26,66 | 52,83 | 72,61 | 100,37 | 127,20 | 160,98 |
| Макс. | 30,21 | 57,90 | 88,46 | 118,69 | 149,72 | 179,65 |
| 85% требование | 23,98 | 46,95 | 69,18 | 93,81 | 121,22 | 144,65 |
| 115% требование | 31,05 | 63,53 | 93,60 | 126,91 | 164,00 | 195,71 |
| Число таблеток не соответствует | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| | соответствует | | | | | |

Рисунок 11: Результаты теста „Однородность содержания АФИ, Ph. Eur. (2.9.6.)“. Ни одного результата за пределами допустимого диапазона 85–115% для всех концентраций теофиллина между 10 и 60%. Относительное стандартное отклонение не превышает 6,54%.

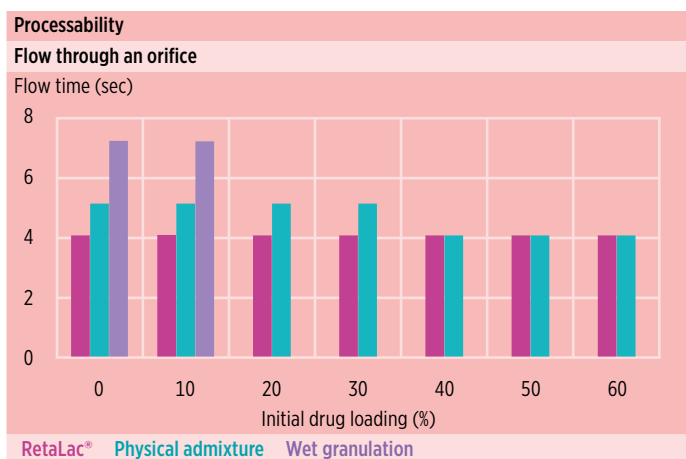


Рисунок 12: Влияние метода получения таблеточной массы с пропранололом HCl на время истечения из воронки. Самой низкой текучестью обладает таблеточная масса, полученная влажной грануляцией (максимально возможное содержание АФИ 10%), затем следует механическая смесь, лучшая текучесть у RetaLac®.

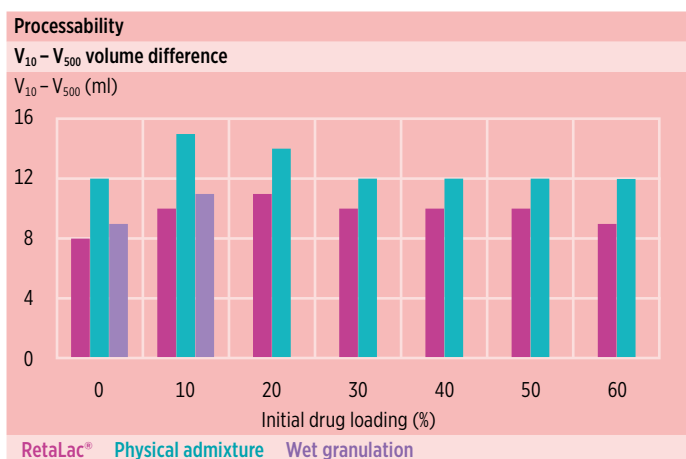


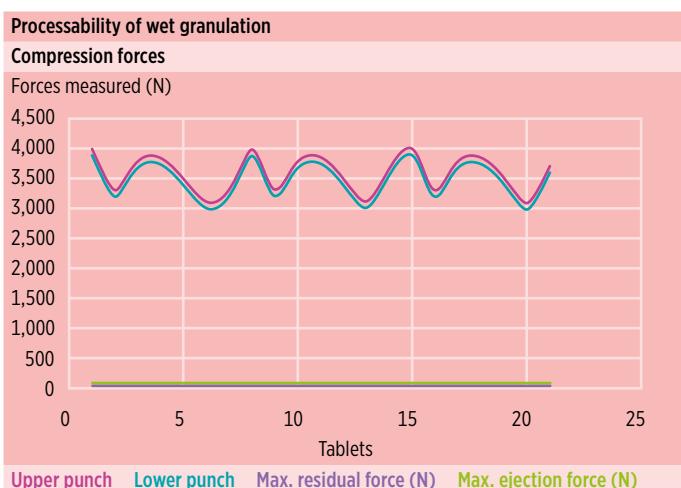
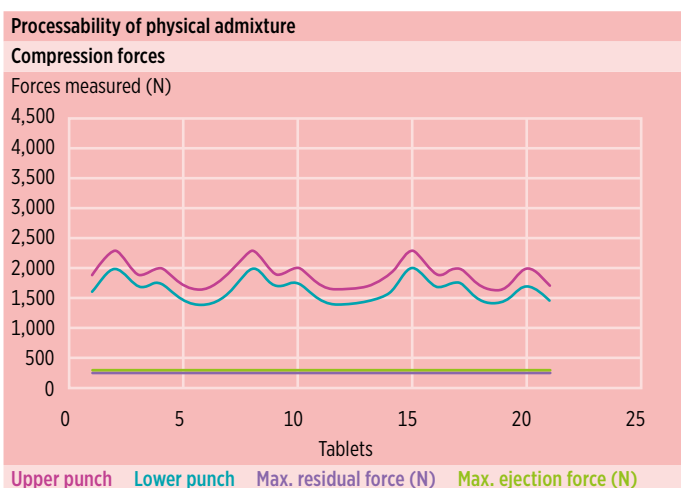
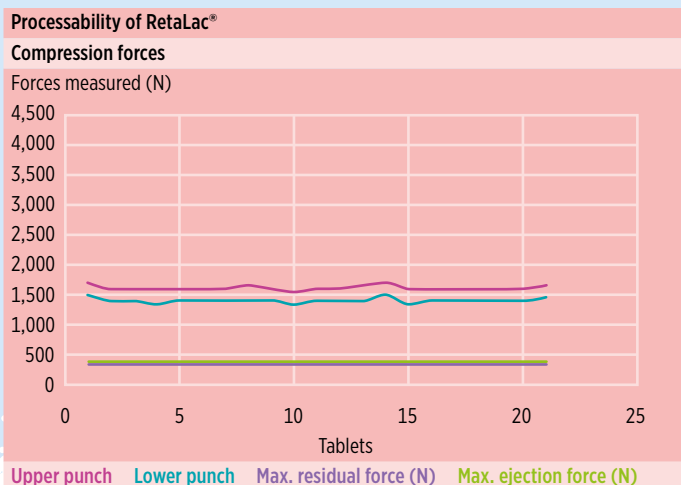
Рисунок 13: Влияние метода получения таблеточной массы на уплотняемость. Уплотняемость характеризовали изменением объема порошка после 10 ударов и объема после 500 ударов ($V_{10} - V_{500}$) с использованием тестера для определения плотности. Смеси на основе RetaLac® имеют меньшие значения $V_{10} - V_{500}$.

Легкий процесс управления

Фармацевтические вспомогательные вещества, изготовленные путем „совместной обработки“ должны обладать лучшими функциональными свойствами по сравнению с механической смесью отдельных компонентов. Это относится к RetaLac®. На примере с активным ингредиентом пропранолол HCl проведено сравнение функциональных свойств RetaLac® с механической смесью, состоящей из гипромеллозы и агломерированной лактозы, и со смесью отдельных компонентов, полученной традиционной влажной грануляцией.

Так как для прямого прессования одним из важных параметров является текучесть смесей, было определено время истечения трех сравниваемых наполнителей с различным содержанием АФИ из стандартизированной воронки. Лучшей текучестью обладает композиция с RetaLac®, затем механическая смесь двух компонентов. Следует отметить, что приготовление таблеточных масс с концентрацией АФИ выше 10% методом влажного гранулирования оказалось невозможным. Концентрация активного ингредиента не оказывает влияние на время истечения таблеточных масс с RetaLac® (Рисунок 12).

Для оценки сжимаемости и/или сегрегации фармацевтических смесей часто используется прибор для определения плотности после уплотнения. При этом рассчитывается разница между объемом порошка после 10 ударов и его объемом после 500 ударов ($V_{10} - V_{500}$). Порошки с низкими значениями ($V_{10} - V_{500}$) обладают лучшими функциональными свойствами, к которым относятся однородность массы таблеток, однородность АФИ в дозированных лекарственных формах. Разница в объемах должна быть меньше 20 мл. Механическая смесь имеет самые высокие значения разницы объемов, затем следует влажный гранулят. RetaLac® имеет самые низкие значения $V_{10} - V_{500}$ (рисунок 13).



Для характеристики процесса прессования таблеточных масс, приготовленных различными способами, наблюдали за усилиями прессования пуансонов, остаточной силой и силой выталкивания. Известно, что стабильность процесса таблетирования характеризуется постоянством (с колебаниями в определенных пределах) сил [9]. Как показали результаты, имеются различия в поведении смесей с 10 % содержанием пропранолола HCl на таблеточном прессе. Абсолютные значения сил для таблеточных масс с RetaLac® и механической смесью ниже по сравнению с таблеточной смесью, приготовленной влажным гранулированием. Влажное гранулирование и механическая смесь обоих компонентов характеризуются чрезмерным колебанием сил во времени. Процесс прессования RetaLac® протекает стабильно, с минимальными значениями сил (**Рисунок 14**).

Независимо от способа приготовления таблеточной массы и концентрации АФИ истираемость изготовленных таблеток меньше 1%. При концентрации пропранолола HCl 10% различий в истипаемости таблеток не наблюдалось; при более высоких концентрациях АФИ истираемость таблеток из RetaLac® ниже по сравнению с механической смесью двух компонентов (**Рисунок 15**).

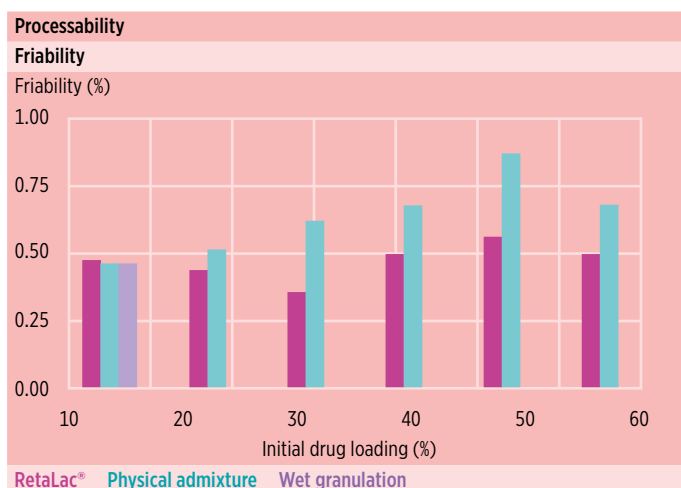


Рисунок 14: Максимальное усилие верхнего пуансона (красная) и нижнего пуансона (синяя); остаточная сила (фиолетовая); сила выталкивания (зеленая) для таблеточных смесей с 10 % пропранолола HCl, приготовленных различными способами. При таблетировании таблеточных масс из RetaLac® и механической смеси абсолютные значения сил ниже по сравнению с таблеточной массой, полученной влажной грануляцией. При этом процесс таблетирования RetaLac® более стабильный. Прессование проводили на эксцентричном таблеточном прессе (Korsch EK 0; Berlin) с плоским пуансоном.

Рисунок 15: Влияние метода изготовления таблеток на основе лактозы, гипромеллозы и пропранолол HCl на их истираемость при различном содержании АФИ.

Пример: Витамин С в препарате пролонгированного действия

Применение RetaLac® делает возможным достижение замедленного относительного высвобождения около 80% через 5 часов (около 97% через 8 часов) витамина С. Смесь обладает хорошей насыпной плотностью и текучестью. При усилии прессования 200 МПа твердость таблеток приблизительно 100Н, истираемость 0,5%. Прессование проводили на эксцентричном таблеточном прессе, пуансон: круглый плоский с диаметром 11,3 мм (Рисунок 16 и 17).

| Пример | | |
|--------------------------|------------|------------|
| Состав | | |
| Содержание | (%) | (mg) |
| Аскорбиновая кислота 97% | 51,54 | 257,7 |
| RetaLac® | 47,96 | 239,8 |
| Стеарат магния | 0,50 | 2,5 |
| Всего | 100 | 500 |

Рисунок 16: Пример состава, содержащего комбинированное вспомогательное вещество на основе гипромелозы и лактозы RetaLac® и витамин С. Таблетки изготовлены прямым прессованием (DC) (таблеточный пресс Korsch EK 0; круглый плоский пуансон с диаметром 11,3 мм).

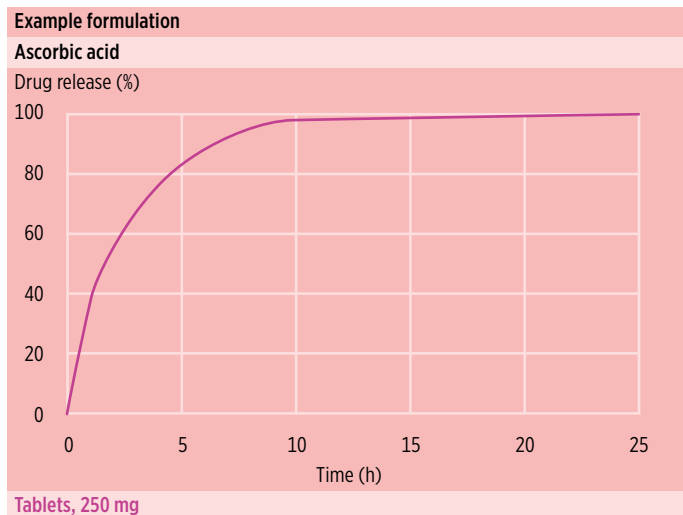


Рисунок 17: Высвобождение витамина С из таблеток на основе RetaLac® в водной среде в соответствии со статьей Американской фармакопеи (USP-NF) „Ascorbic acid tablets“. Таблетки получены методом прямого прессования (DC), для каждого опыта проведено 6 определений.

Упаковка и срок хранения

Упаковочный материал соответствует нормативам Евросоюза (ЕС) № 1935/2004 и 21 CFR 174, 175, 176, 177 и 178. Испытания стабильности были проведены в соответствии с директивами ICH. Осуществляется программа испытаний долгосрочной стабильности. На **рисунке 18** дана информация об упаковочном материале и сроке годности продукта.

| Упаковка и срок хранения | | | |
|--------------------------|-------|---|---------------|
| RetaLac® | | | |
| | Вес | Материал | Срок годности |
| RetaLac® | 12 кг | пластиковая бочка с полиэтиленовым внутренним мешком PE-EVOH-PE | 24 месяца |

Рисунок 18: Упаковка и срок хранения продукта компании MEGGLE RetaLac®.

Список литературы

- [1] Colombo, P. (1993). Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11: 37 – 57.
- [2] Shangraw, R. F. (1989). *Compressed Tablets by Direct Compression Granulation Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Vol.1*, Marcel Dekker, USA, 2nd ed: 195 – 246.
- [3] Guideline On Excipients In The Dossier For Application For Marketing Authorisation Of A Medicinal Product Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.
- [4] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [5] Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N. A. (2002). Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the „sequential layer“ model. *Pharmaceutical Research* 19: 306 – 314.
- [6] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106 – 117.
- [7] Siepmann, J., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826 – 834.
- [8] Siepmann, F., Karrou, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, J. (2013). A Simple Mathematical Model Allowing for the Prediction of Drug Release from HPMC/lactose-based Controlled Release Matrix Tablets. Poster, AAPS.
- [9] Bogda, M. J. (2007). *Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting*. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Ed. Swarbrick J., informa healthcare, New York, London: 3614.

MEGGLE представлена региональными подразделениями