

RE TA LAC

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ →
ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ →
КОМБИНИРОВАННЫЕ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Техническая брошюра
RetaLac®



MEGGLE комбинированное вещество гипромеллоза (4000 мПа·с)/ лактоза для прямого прессования (ПП): 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 использования этой концепции. Кроме того, существуют и другие преимущества, такие как повышение эффективности за счет контролируемого высвобождения АФИ, оптимизация с экономической точки зрения производства, улучшение комплаентности пациента. Для формирования гидрофильных матриц при изготовлении препаратов с модифицированным высвобождением АФИ в качестве наполнителя традиционно применяется гипромеллоза (ги-

дроксипропилметилцеллюлоза или ГПМЦ) [1]. ГПМЦ – это смешанный эфир на основе метилцеллюлозы, содержащий наряду с метильными гидроксипропильные группы. Структурная формула представлена на **рис. 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 (Европейская, Американская и Японская) 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°C), часто используется при изготовлении препаратов с модифицированным высвобождением АФИ.

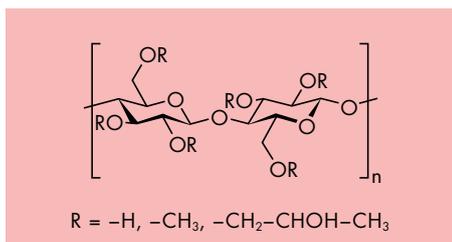


Рисунок 1: Структурная формула гипромеллозы. В качестве заместителя R может быть атом водорода, метильная или гидроксипропильная группа. Вид и степень замещения, также как и молекулярная масса (n), оказывают большое влияние на физико-химические свойства.

Несмотря на возможность контролируемого высвобождения АФИ в связи с разными уровнями замещения и молекулярной массой, применение гипромеллозы, как правило, ограничивается в традиционном, требующим затрат времени, труда и энергии, способе производства - влажном гранулировании. Прямое прессование (ПП) - 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. Для преодоления этих ограничений методом грануляции в кипящем слое было разработано комбинированное вспомогательное вещество, содержащее гипромеллозу и лактозу. Обладая улучшенными функциональными свойствами, RetaLac® удовлетворяет требованиям, предъявляемым к наполнителям для прямого прессования.

Описание продукта

RetaLac® - первое комбинированное вспомогательное вещество, содержащее гипромеллозу и лактозу, специально предназначенное для ПП 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.

Высвобождение АФИ регулируется преимущественно его диффузией через гидрофильную матрицу, и не зависит от рН в интервале 1 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.

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 вспомогательное вещество					
	Капсулы	Таблетки (Модифицированное высвобождение)		Другие	
	Заполнение капсул	Прямое прессование (монослойные и мини-таблетки)	Сухая грануляция	Приготовление водных растворов ГПМЦ	Экструзия, сферонизация
RetaLac®	+	+	+	+	+

+ = пригодно

Нормативная информация и качество продукта

Производство RetaLac® сертифицировано по международным стандартам качества ISO 14001. На MEGGLE в Вассербурге внедрена надлежащая производственная практика (cGMP) в соответствии с Руководством IPEC -PQG для фармацевтических вспомогательных веществ и со статьей <1078>Американской Фармакопеи.

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. Фармакопейные статьи для исходных веществ гармонизированы между Европейской (Ph.Eur.), Американской (USP-NF) и Японской (JP) Фармакопеями. Кроме того, имеется драг-мастер-файл (DMF) тип 4. Технические характеристики и нормативные документы можно скачать с www.meggle-pharma.com.

ПРЕИМУЩЕСТВА

RetaLac®

- Прямое прессование таблеток с модифицированным высвобождением
- Лучшая прессуемость по сравнению с влажным гранулированием и механической смесью
- Соответствует требованиям, предъявляемым к наполнителям для ПП
- Кинетика высвобождения активного вещества преимущественно контролируется диффузией
- Независимость высвобождения от pH (при pH 1 - 7)
- Высвобождение может быть количественно предсказано как функция геометрии таблетки
- Пластичная и хрупкая деформация частиц увеличивает прессуемость
- Значительное улучшение смачиваемости по сравнению с чистой гипромеллозой

Распределение частиц по размерам

На рисунке 2 представлены типичные кривые распределения частиц по размерам для RetaLac®. По результатам анализа: d_{10} =55 мкм, d_{50} = 125 мкм, d_{90} =260 мкм.

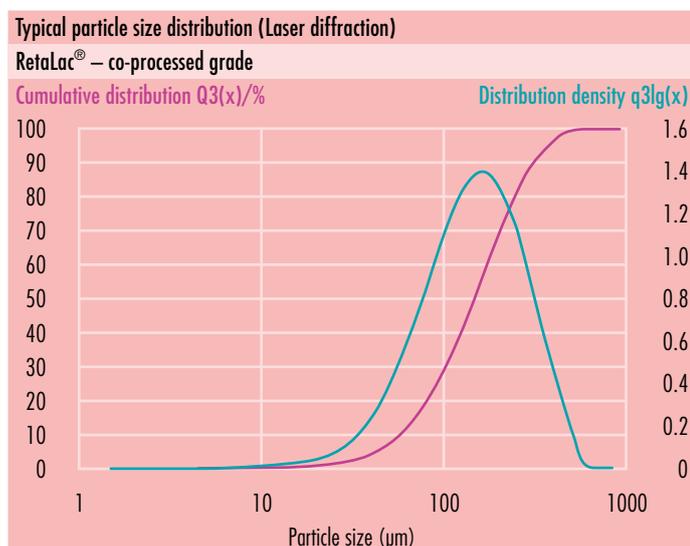


Рисунок 2: Интегральная и дифференциальная кривые распределения частиц по размерам RetaLac®; d_{10} , d_{50} и d_{90} 55, 125 и 260 мкм соответственно. Лазерный анализатор: Sympatec®/ Helos & Rodos.

Изотермы сорбции

В связи с гигроскопичностью гипромеллозы, RetaLac® поглощает влагу при высокой относительной влажности, как показано с помощью анализа динамической сорбции паров (рис 3). Изотерма сорбции механической смеси аналогична RetaLac® (на рисунке не представлено).

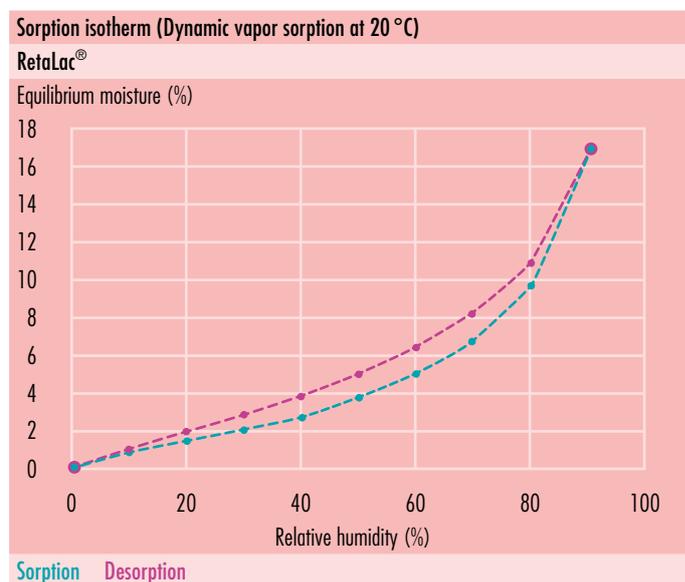


Рисунок 3: Изотермы сорбции и десорбции ($t=20$ °C) RetaLac®. Поглощение влаги происходит за счет гипромеллозы и пропорционально относительной влажности. Комбинированное вещество RetaLac® и соответствующая механическая смесь проявляют одинаковые сорбционные свойства. Анализатор динамической сорбции паров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

Однородность партий

Однородность партий всех продуктов MEGGLE обусловлена многолетним опытом компании MEGGLE в производстве лактозы. Контроль в процессе производства и контроль конечной продукции гарантируют однородность партий и качество.

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 ПП (d_{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.

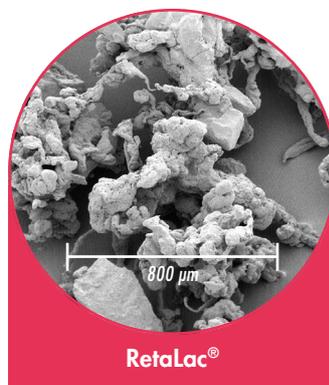


Рисунок 4: Снимок RetaLac®, сделанный с помощью РЭМа. В результате грануляции гипромеллозы и моногидрата альфа-лактозы образуются пористые, сфероидальные частицы, обладающие хорошей текучестью и прессуемостью.

Функциональная характеристика

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® [3]. Данные представлены на **рис. 5 и 6**.

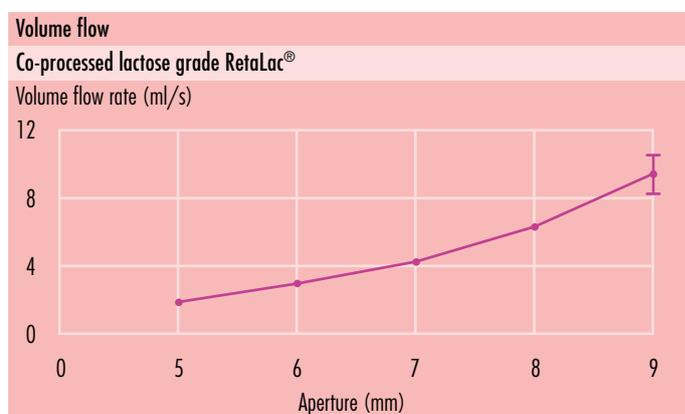


Рисунок 5: Объемная скорость истечения (мл/с) в зависимости от диаметра отверстия (мм) для RetaLac®. Анализ проведен с помощью FlowRatex®.

Удельная поверхность

За счет своей структуры RetaLac® имеет низкую удельную поверхность по ВЭТ (**Рисунок 6**). Удельная поверхность RetaLac® в два раза меньше по сравнению с удельной поверхностью механической смеси.

Текучесть						
Комбинированное вспомогательное						
	Угол откоса (°)	Насыпная плотность (г/л)	Плотность при уплотнении (г/л)	Число Гауснера	Индекс Карра (%)	ВЭТ удельная 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. Анализатор удельной поверхности: Quantachrome Autosorb-3; адсорбент: криптон; время и температура дегазации: 7 часов, 50 °С, 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 [4]. 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 кислоты хлористоводородной и фосфатный буферный раствор (Рисунок 7).

Влияние концентрации активного вещества на его абсолютное высвобождение показано на примере теофиллина. Увеличение абсолютных количеств лекарственных средств наблюдается независимо от среды растворения (рис 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 °C; 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.

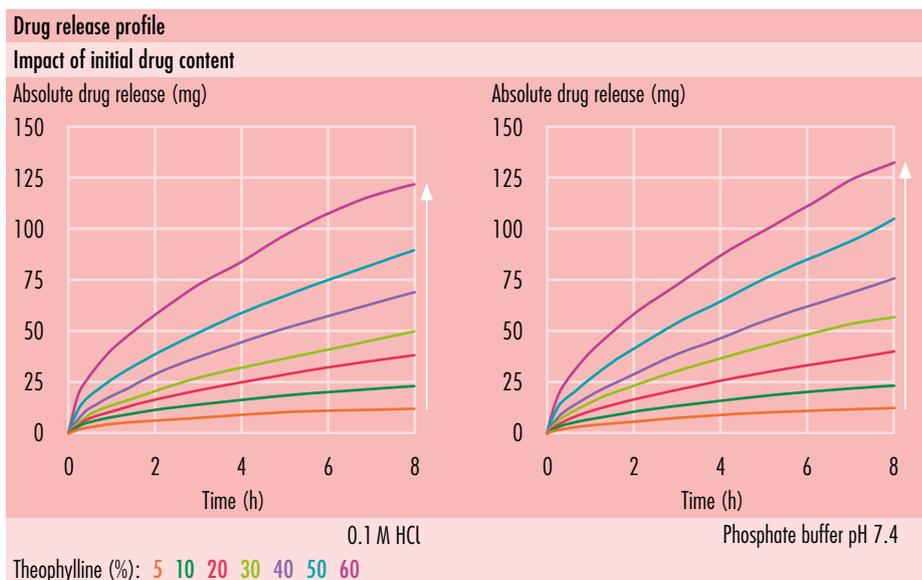


Рисунок 8а: Влияние концентрации теофиллина на его абсолютное высвобождение из таблеток на основе RetaLac®-в 0,1 М растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (Высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм).

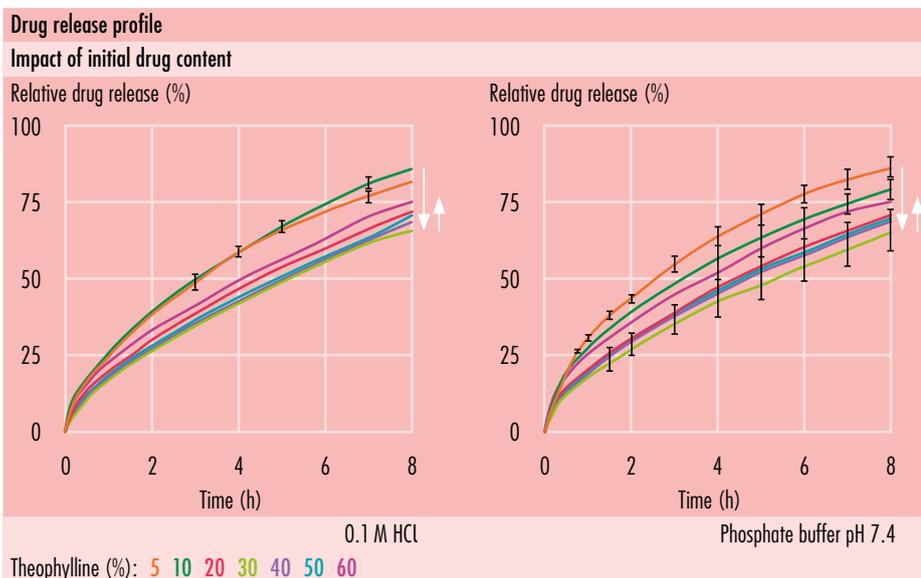


Рисунок 86: Влияние концентрации теофиллина на его **относительное** высвобождение из таблеток на основе RetaLac®-в 0,1 М растворе HCl и в фосфатном буферном растворе, pH 7,4 (Высота таблетки 2,4 мм; диаметр 11,3 мм).

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 (**рис 86**).

Для лучше растворимых фармацевтических субстанций парацетамола и дипрофиллина 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

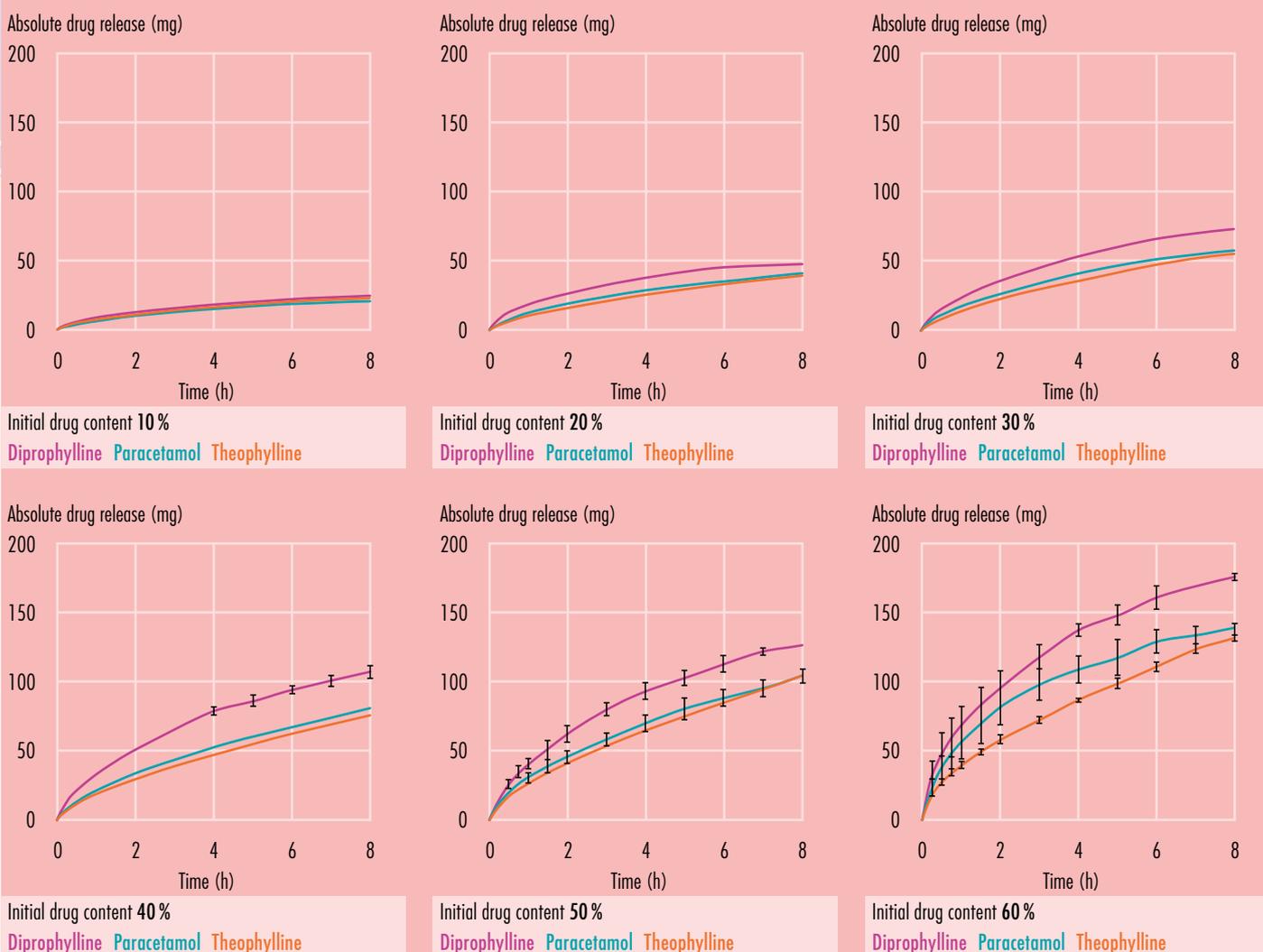


Рисунок 9а: Влияние вида АФИ (теофиллин, парацетамол и дипрофиллин) на абсолютное высвобождения из таблеток на основе RetaLac[®] (начальная высота таблетки 2,4 мм, диаметр 11,3 мм) в 0,1 М растворе HCl при различном содержании АФИ. Не во всех случаях на графике видна погрешность определения.

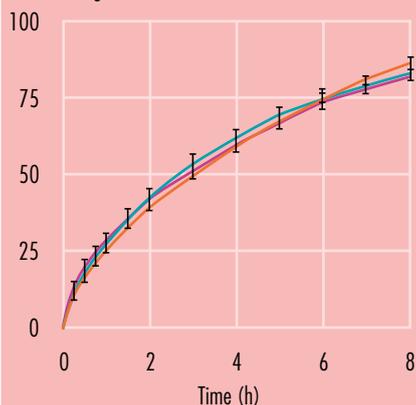
С момента введения лекарственных средств с модифицированным высвобождением были предприняты попытки теоретически предсказать профиль высвобождения фармацевтической субстанции [5]. Основной целью являлось сокращение до минимума числа экспериментов на стадии разработки и, как следствие, снижение расходов. 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[®] [6, 7]. 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

Summary relative release kinetics from Retalac®-based tablets

Impact of initial drug content

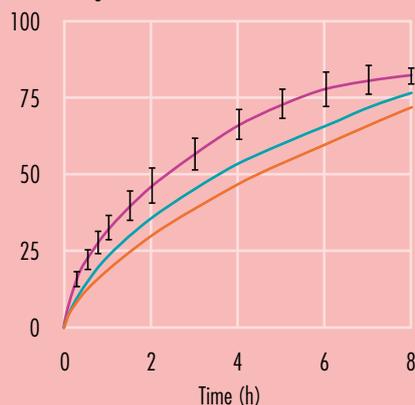
Relative drug release (%)



Initial drug content 10 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

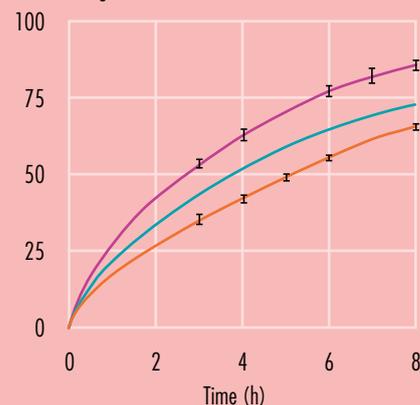
Relative drug release (%)



Initial drug content 20 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

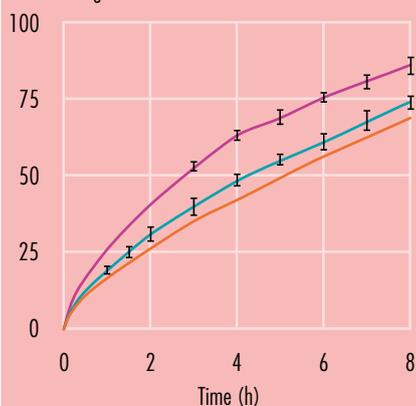
Relative drug release (%)



Initial drug content 30 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

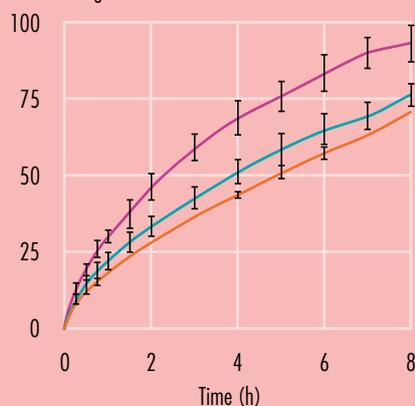
Relative drug release (%)



Initial drug content 40 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

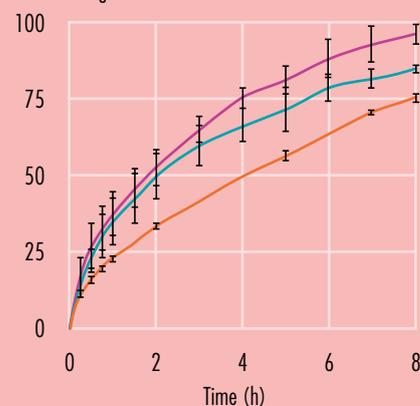
Relative drug release (%)



Initial drug content 50 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Relative drug release (%)



Initial drug content 60 %

Diprophylline Paracetamol Theophylline

Рисунок 9б: Влияние вида АФИ (теофиллин, парацетамол и дипрофиллин) на **относительное** высвобождения из таблеток на основе Retalac® (начальная высота таблетки 2,4 мм, диаметр 11,3 мм) в 0,1 М растворе HCl при различном содержании АФИ. Не во всех случаях на графике видна погрешность определения.

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**).

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

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 [6, 7].

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 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 отдельных таблетках с массой >250 мг должно быть не меньше 85% и не больше 115% от среднего содержания.

Представленные в таблице (Рис. 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%.

Согласно тесту «Однородность массы дозированных лекарственных форм» Европейской Фармакопеи (2.9.5.) отклонение массы отдельных таблеток не должно превышать 5% от средней массы. Массы отдельных таблеток с содержанием теофиллина между 10% и 60% соответствовали требованиям (при относительном среднем отклонении < 3%). (данные не представлены).

Фармакопейные требования						
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 % среднее	23,98	46,95	69,18	93,81	121,22	144,65
115 % среднее	31,05	63,53	93,60	126,91	164,00	195,71
Число таблеток	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
не соответствует						
	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	соответствует					

Рисунок 11: Результаты теста «Однородность содержания АФИ, Евр.Фарм. (2.9.6.)». Ни одного результаты за пределами допустимого диапазона 85 - 115 % для всех концентраций теофиллина между 10 и 60%. Относительное стандартное отклонение не превышает 6,54 %.

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

Функциональные параметры

Комбинированные вспомогательные вещества, полученные совместной обработкой компонентов, должны иметь лучшие функциональные свойства по сравнению с механической смесью тех же компонентов. RetaLac® относится к таким веществам. Было проведено сравнение функциональных свойств таблеточных масс с активным ингредиентом пропранолол HCl, в составе которых в качестве наполнителя были использованы: **1. RetaLac®; 2. Механическая смесь агломерированной гипромеллозы и агломерированной лактозы; 3. Смесь, приготовленная путем традиционного влажного гранулирования раствором этанола.**

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 самое высокое значения разницы объемов, затем следует влажный гранулят. RetaLac® имеет самые низкие значения $V_{10}-V_{500}$ (**рисунок 13**).

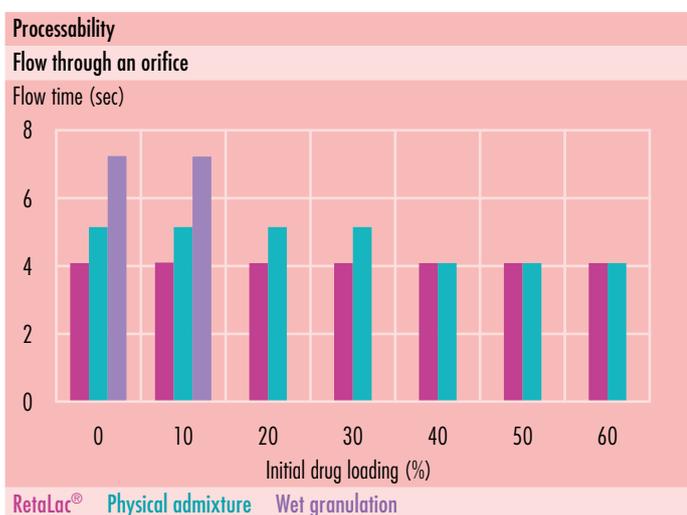


Рисунок 12: Влияние метода получения таблеточной массы с пропранололом HCl на время истечения из воронки. Самой низкой текучестью обладает таблеточная масса, полученная влажной грануляцией (максимально возможное содержание АФИ 10 %), затем следует механическая смесь, лучшая текучесть у RetaLac®. <<<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

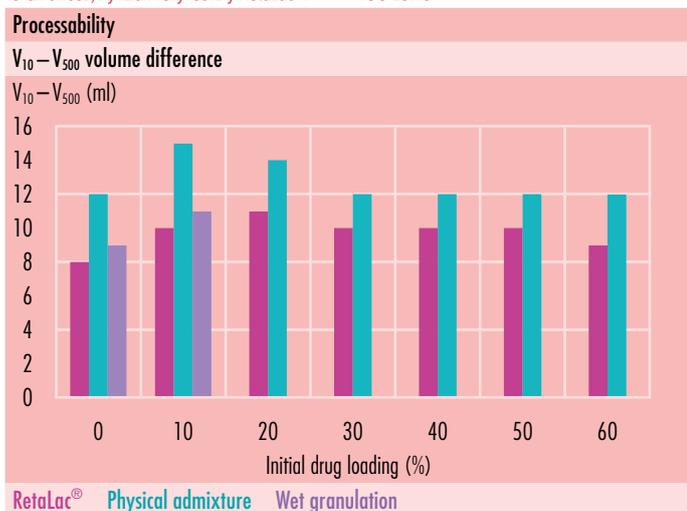
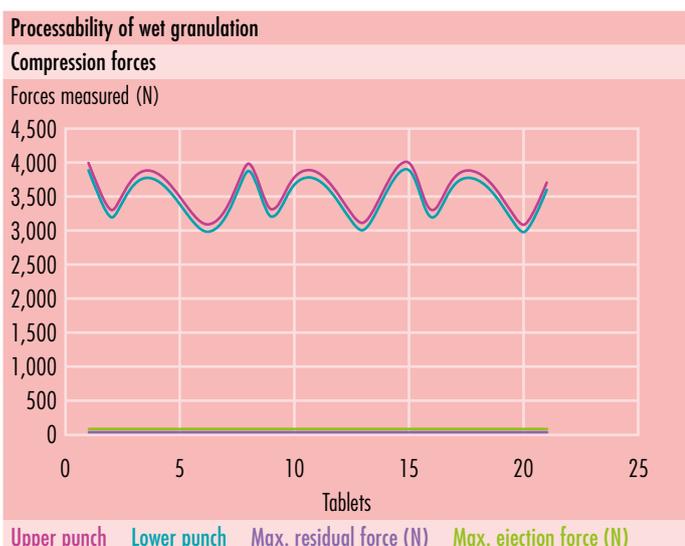
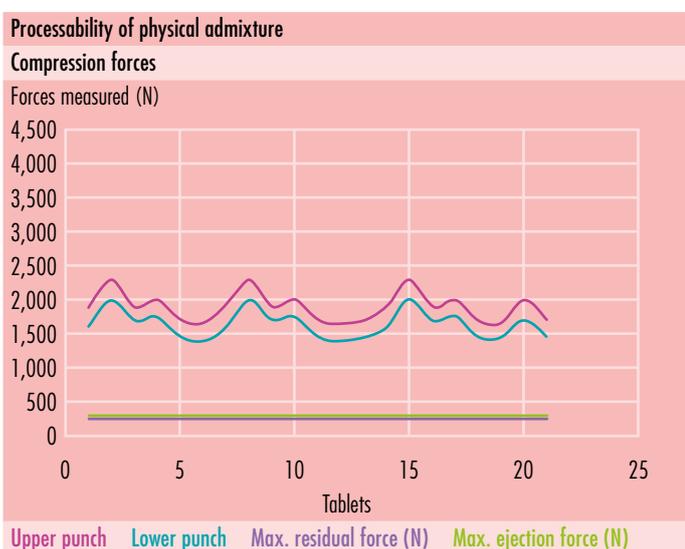
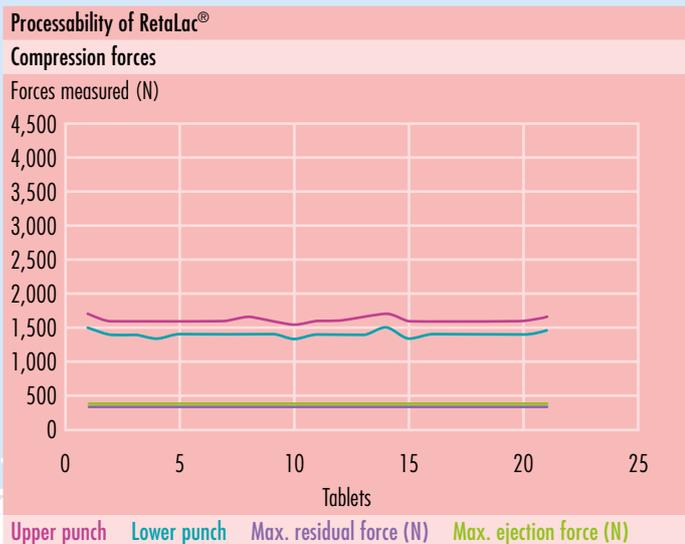


Рисунок 13: Влияние метода получения таблеточной массы на уплотняемость. Уплотняемость характеризовали изменением объема порошка после 10 ударов и объема после 500 ударов ($V_{10}-V_{500}$) с использованием тестера для определения плотности. Смеси на основе RetaLac® имеют меньшие значения $V_{10}-V_{500}$.



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 [8]. Как показали результаты, имеются различия в поведении смесей 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 различий в истираемости таблеток не наблюдалось; при более высоких концентрациях АФИ истираемость таблеток из RetaLac® ниже по сравнению с механической смесью двух компонентов (рисунок 15).

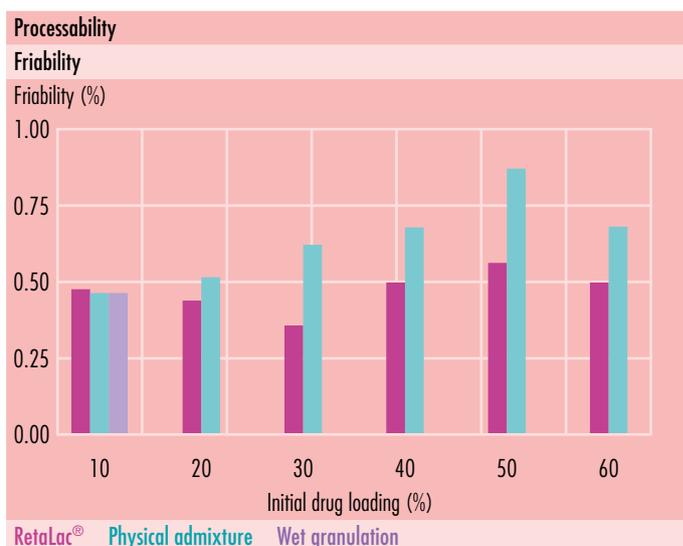


Рисунок 14: Максимальное усилие верхнего пуансона (красная) и нижнего пуансона (синяя); остаточная сила (фиолетовая); сила выталкивания (зеленая) для таблеточных смесей с 10 % пропранолола HCl, приготовленных различными способами. При таблетировании таблеточных масс из RetaLac® и механической смеси абсолютные 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 применения:

Витамин С в препарате пролонгированного действия

Применение RetaLac® делает возможным достижение замедленного относительного высвобождения витамина С (относительное высвобождение 80% через 8 часов). Смесь обладает хорошей насыпной плотностью и текучестью. При усилии прессования 200 МПа твердость таблеток приблизительно 100 Н, истираемость 0,5%. Прессование проводили на эксцентричном таблеточном прессе, пуансон: круглый плоский с диаметром 11,3 мм (рис. 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 гипромеллозы и лактозы RetaLac® и витамин С. Таблетки изготовлены прямым прессованием (таблеточный пресс Korsch ЕК 0; круглый плоский пуансон с диаметром 11,3 мм).

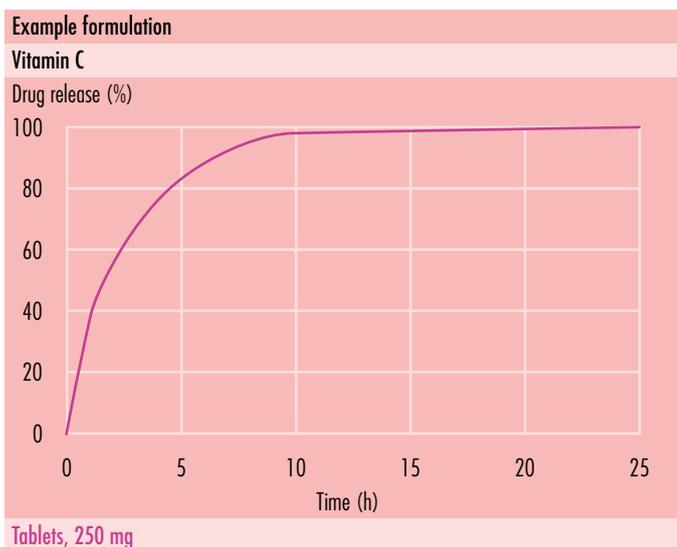


Рисунок 17: Высвобождение витамина С из таблеток на основе RetaLac® в водной среде в соответствии со статьей Американской фармакопеи "Ascorbic acid tablets". Таблетки получены методом прямого прессования, для каждого опыта проведено 6 определений.

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 хранения продукта.

Упаковка и срок хранения			
RetaLac®			
	Вес	Материал	Срок хранения
RetaLac®	12 кг	картонная коробка с полиэтиленовым внутренним мешком PE-EVON-PE	24 месяцев

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

Литература

- [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] FlowRatex® Instruction Manual (2010). 28452 Constellation Road, Valencia, Ca. USA.
- [4] 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
- [5] Blagoeva, R., and Nedev, A. (2006). Monolithic Controlled Delivery Systems: Part II Basic Mathematical Models. *Bioautomation* 5: 106–117
- [6] Siepmann, J., Karrout, Y., Gehrke, M., Penz, F. K., Siepmann, F. (2013). Predicting drug release from HPMC/lactose tablets. *Int. J. Pharm.* 441: 826–834
- [7] Siepmann, F., Karrout, 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
- [8] Bogda, M. J. (2007). Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Ed. Swarbrick J., informa health-care, New York, London: 3614

MEGGLE App:



MEGGLE Консультант

MEGGLE Group Wasserburg
BG Excipients & Technology
Megglestrasse 6–12
83512 Wasserburg
Germany

Phone +49 8071 73 476
Fax +49 8071 73 320
service.pharma@meggle.de
www.meggle-pharma.com

MEGGLE warrants that its products conform to MEGGLE's written specification and makes no other expressed or implied warranties or representations. For any specific usage, the determination of suitability of use or application of MEGGLE products is the sole responsibility of the user. The determination of the use, application, and compliance of this product with regard to any national, regional, or local laws and/or regulations is the sole responsibility of the user, and MEGGLE makes no representation with regards to same. Nothing herein shall be construed as a recommendation or license to use the product or any information that conflicts with any patent or intellectual property of MEGGLE or others and any such determination of use is the sole responsibility of the user. © MEGGLE