

Повышение твердости таблеток с ацетаминофеном на основе лактозы и маннитола и обеспечение их устойчивости к воздействию влаги путем добавления 2% Neusilin UFL2

■ Фармацевтический бюллетень

Одной из проблем, встречающихся при проведении испытаний таблеток на стабильность, является их низкая прочность. Простым решением для данной проблемы может стать добавление небольшого количества алюмометасиликата магния (торговое наименование Neusilin® UFL2).

Neusilin® UFL2 в виде мелкодисперсного порошка (средний размер частиц 3,1 мкм) широко применяется как вспомогательное вещество для решения проблем при производстве ТЛФ. В данной работе представлены результаты исследования применения Neusilin® UFL2 в качестве вспомогательного вещества, способствующего не только повышению твердости таблеток ацетаминофена, но и защите их от влаги. Отмечается, что даже в условиях повышенной влажности твердость таблеток существенно не уменьшалась.

В таблице 1 приведены рецептуры исследуемых препаратов. Дозировка ацетаминофена составляла 10%, лактоза и маннитол использовались как наполнители и их процентное содержание составляло 67–69% и 62–64%, соответственно. В качестве агента пресс-массы применяли микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) в количестве 20%, а гидроксипропилцеллюлозу использовали в качестве разрыхлителя – 5%. Стеарат магния использовали в качестве лубриканта в количестве 1% от состава таблеток.

Таблица 1. Рецептуры исследуемых препаратов

Компоненты	Лот				
	#1	#2	#3	#4	#5
Ацетоминофен (мг)	15	15	15	15	15
Лактоза (Super-Tab) (мг)	103,5	100,5	93	–	–
Маннитол (Parreck200)(мг)	–	–	–	96	93
МКЦ (Ceolus UF-711)(мг)	30	30	30	30	30
Гидроксипропил целлюлоза (L-HPC LH-B1)(мг)	–	–	7,5	7,5	7,5
Neusilin® UFL2 (мг)	–	3	3	–	3
Стеарат магния (мг)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Итого (мг)	150	150	150	150	150

Размер партии препарата составлял 1000 таблеток (по 150 г).

Таблетки были изготовлены с помощью одноштампового пресса для таблетирования (модель N-30EX, Okada Seiko Co., Ltd.; диаметр таблетки: 7,0 мм, сила сжатия: 700 кгс). Материалы были помещены в полиэтиленовый пакет и тщательно перемешаны. Свойства таблетки, включая вес, толщину и твердость были измерены с использованием 10, 5 и 5 таблеток соответственно.

Тест на растворимость проводили с помощью лопастной мешалки (50 оборотов в минуту), используя 3 таблетки в 900 мл воды. Скорость растворения измеряли спектрофотометрически при длине волны 244 нм.

Таблица 2. Профили твердости и растворимости таблеток

Параметры	Лот				
	#1	#2	#3	#4	#5
Вспомогательное вещество	Super-Tab	Super-Tab	Super-Tab	Parreck M200	Parreck M200
Добавление 2% Neusilin®	Нет	Да	Да	Нет	Да
Вес таблетки (мг) (CV:%)	149,6 (1,34%)	148,3 (0,78%)	152,9 (0,9%)	148,0 (1,1%)	148,7 (1,1%)
Толщина (мм)	3,8	3,81	3,83	3,77	3,73
Твердость(Гд)	77,9	100,2	108,5	139,3	151,8
Уровень растворимости (%), длительность 15 мин)	90,8	86	102,2	95,3	94,6

Результаты представлены в таблице 2. При добавлении 2% Neusilin® UFL2 наблюдалось повышение твердости таблеток, независимо от выбранного связующего (рецептуры #2, #3 и #5). Кроме того, отмечается снижение коэффициента вариации (CV) веса таблетки от 1,34% до 0,78% и 0,9% (рецептуры #1–#3) при использовании Super-Tab в качестве вспомогательного вещества. Скорость растворения составляла более 85% в течение 15 минут во всех рецептурах.

Ускоренные тесты на стабильность при комнатной температуре были выполнены в течение одного месяца с 30 таблетками в герметичных или открытых бутылках из полиэтилена высокой плотности (HDPE). Профили твердости и растворимости таблеток показаны в таблице 3.

Таблица 3. Профили твердости и растворимости таблеток при хранении во влажных условиях в течение одного месяца

	Состав	Мера измерения	Начальное значение	40 °С/75%RH Бутылка/ герметичная	40 °С/75%RH Бутылка/ открытая	25 °С/75%RH Бутылка/ открытая	Примечание
Без разрыхлителя	#1 (без Neusilin®)	Твердость (N)	77,9	72,4	40,1	53,2	Нехорошо
		Уровень растворимости (%; длительность 15 мин)	90,8	57,9	52,3	48,9	
	#2 (с 2% Neusilin®)	Твердость (N)	100,2	112,0	80,2	113,0	Недостаточный уровень растворимости
		Уровень растворимости (%; длительность 15 мин)	86,0	49,6	30,8	36,6	
С разрыхлителем	#3 (с 2% Neusilin®)	Твердость (N)	108,5	110,3	87,3	105,4	Хорошая твердость и уровень растворимости
		Уровень растворимости (%; длительность 15 мин)	102,2	100,2	98,4	101,3	
	#4 (без Neusilin®)	Твердость (N)	139,3	80,3	60,7	50,3	Падение твердости
		Уровень растворимости (%; длительность 15 мин)	95,3	98,3	92,1	93,3	
		Твердость (N)	151,8	143,2	126,4	135,7	
#5 (с 2% Neusilin®)	Уровень растворимости (%; длительность 15 мин)	94,6	95,5	93,1	93,4	Твердость поддерживается	

В рецептурах без Neusilin® UFL2 (#1 и #4) твердость значительно снизилась как при ускоренном тесте на стабильность (бутылка/открытая), так и в условиях обычного испытания на стабильность (бутылка / открытая). В рецептурах с добавлением Neusilin® UFL2 (#2 и #3) и использованием Super-Tab, в качестве вспомогательного вещества, твердость немного снизилась при ускоренном тесте на стабильность (бутылка/открытая), но осталась на уровне 80,2 N и 87,3 N соответственно. В остальных условиях снижение твердости не наблюдалось.

Состав без Neusilin® и с Parteck M200, в качестве вспомогательного вещества, показал значительное снижение твердости таблеток (рис. 1). Но при добавлении Neusilin® UFL2 (рецептуре #5) твердость осталась выше 100 N при всех испытаниях на устойчивость.

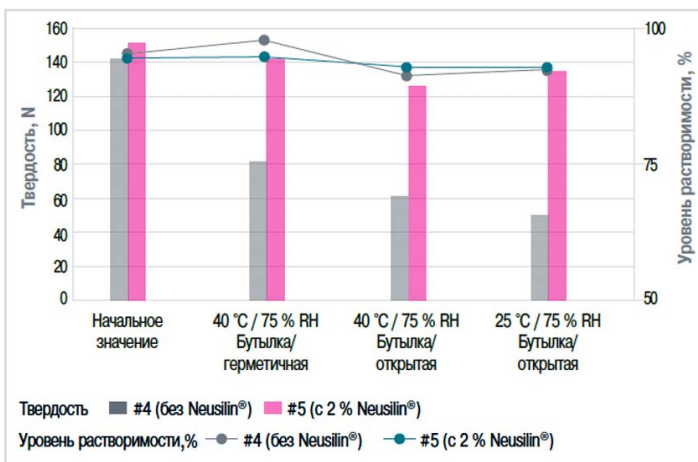


Рис. 1. Профили твердости и растворимости таблеток, при хранении во влажных условиях в течение одного месяца

Выводы:

Данное исследование показало, что добавление 2% NEUSILIN® UFL2 позволяет:

1. Повысить твердость таблетки.
2. Сохранить твердость таблетки во влажных условиях.

Кроме того, для улучшения растворимости необходимо добавление 10% дезинтегранта.

Литература:

1. Asai Y, Nohara M, Fujioka S, Isaji K, Nagira S, Application of Neusilin UFL2 on manufacturing of tablets using direct compression method, Development of core tablets containing the function of small degree of decrease of hardness at the humid conditions. Pharm Tech Japan. 2009; 25: 67–70.

Применение NEUSILIN® UFL2 при изготовлении таблеток методом прямого прессования, разработка таблеток, с малой степенью снижения твердости во влажных условиях. Pharm Tech Japan. 2009; 25: 67–70.

Neusilin®:

Химическая формула : $Al_2O_3 \cdot MgO \cdot 1.7 SiO_2 \cdot xH_2O$

CAS Number: 12511-31-8

U.S. Drug Master File (DMF) filed, соответствует USP/NF, JPC

Neusilin® является торговой маркой или зарегистрированной торговой маркой компании Fuji Chemical Industry Co., Ltd в Японии, США, Европе и/или других странах.

Для получения образца и дополнительной информации просим обращаться в компанию Witec:

Украина

ООО «ВИТЭК ИНДАСТРИАЛ»

Украина, 65101, Одесса,

ул. 25-ой Чапаевской дивизии, 6/1, оф. 134

Тел./факс: +38 (048) 777-91-73,

777-91-75, 705-16-01

info@witec.com.ua

www.witec.com.ua



Российская Федерация

и страны Таможенного союза

ООО «Витэк»

Россия, 117393, Москва,

ул. Профсоюзная, 56, офис 23-28,

Деловой центр «Черри Тауэр»,

Тел.: +7 (495) 666-56-68,

+7 (499) 110-81-09

office@witec.ru

www.witec.ru

