

ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРОДУКЦИЮ КОМПАНИЙ:



Мы не просто поставляем высококачественное сырье,
Мы предлагаем бизнес-решение!

Мы предлагаем полный комплекс услуг по контрактному производству:

- таблетки (в том числе покрытые оболочкой)
- шипучие таблетки
- капсулы
- саше
- растворы
- растительные экстракты (сухие и жидкие)

Производственные мощности компании и опыт позволяют нам успешно работать в области организации контрактного производства лекарственных препаратов и БАД.

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел./факс: +7 (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru



От фармацевтических ингредиентов к готовым лекарственным средствам Опыт ФармВИЛАР

- **И.А. Лупанова**,
к.б.н., руководитель группы менеджеров по развитию
- **О.Ф. Верещагина**,
менеджер по развитию
- **И.В. Воскобойникова**,
к.ф.н., генеральный директор ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

ВВЕДЕНИЕ

Для создания эффективных, безопасных и качественных лекарственных средств необходимо грамотное использование вспомогательных субстанций на базе последних достижений в этой области. При этом ассортимент фармингредиентов постоянно расширяется как количественно, так и качественно; совершенствуются их технологические возможности, что открывает отличные перспективы для производства конкурентоспособных лекарственных форм.

С 1998 года компания ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» занимает одну из лидирующих позиций в поставках современных вспомогательных веществ на фармацевтические рынки России и стран СНГ. Мы представляем продукцию таких лидеров отрасли, как: DFE Pharma (Германия), Evonik Industries (Германия), Shin-Etsu (Япония), Dr. Paul Lohmann (Германия), Calmags (Германия), Beneo (Германия), StandardChem. and Pharm.Co. (Тайвань), а также производителей талька, крахмала и многих других фармацевтических ингредиентов. Хорошее знание рынка, его тенденций и потребностей, многолетний опыт работы и собственные научные разработки позволяют нам предлагать лучшие комплексные решения для фармацевтического производства. Ниже представлены, на наш взгляд, некоторые оптимальные комбинации вспомогательных веществ, а также технологические приемы для решения актуальных проблем, возникающих в процессе разработки и производства твердых лекарственных форм (ТЛФ).

Наиболее распространенными ТЛФ являются таблетки, твердые дозированные лекарственные формы, чаще всего получаемые прессованием порошков или гранул, содержащих одно или более действующих веществ с добавлением или без вспомогательных веществ (ГФХIII, статья № 654).

Технология прямого прессования (ПП) - один из наиболее экономичных и перспективных процессов производства ТЛФ.

Мы рекомендуем следующие фармингредиенты для создания оптимальных комбинаций при ПП.

Наполнитель:
Лактоза: SuperTab®, Lactopress®, Pharmatose®, Lactochem® - DFE Pharma (Германия)

Наполнитель:
Микrokристаллическая целлюлоза (МКЦ): Pharmacel® 101, 102, 112 - DFE Pharma (Германия)

Глиссант:
Кремния диоксид коллоидный: AEROSIL®, SIPERNAT® - Evonik (Германия)

Лубрикант:
Натрия стеарил фумарат - StandartChem&Pharm (Тайвань); магния, кальция стеарат - Calmags (Германия); стеариновая кислота.

Дезинтегрант:
Натрия крахмала гликолят: Primojel®; натрия кроскармеллоза: Primelose® - DFE Pharma (Германия)

Оболочка:
ГПМЦ: Pharmacoat®/Tylopur®/Metolose®; ПВС; ГПМЦ-ацетилсукцинат: ACOAT®, ГПМЦ-фталат: НРМСР® - Shin-Etsu (Япония)

Ниже мы рассмотрим более подробно вспомогательные вещества, используемые при прямом прессовании:

Целлюлоза микrokристаллическая (Pharmacel®).

Лактоза:

- безводная (SuperTab® 21, 22, 24AN, Lactopress® AN, AN250, AN crystals, AN powder);
- высушенная распылением (SuperTab® 11, 14SD, Lactopress® Spray-dried);
- гранулированная (Supertab® 30GR, Lactopress® Granulated).

Производные целлюлозы:

- гидроксипропилметилцеллюлоза (Tylopur® / Metolose®);



- метилцеллюлоза (Metolose® SM);
- низкозамещенная ГПЦ (L-HPC®);
- кроскармеллоза натрия (Primellose®).

Полиспирты:

- изомальт (GalenIQ®);
- сорбитол.

Крахмалы:

- натрия крахмала гликолят (Primojel®);
- частично прежелатинизированный крахмал (SuperStarch® 200);
- полностью прежелатинизированный кукурузный / картофельный крахмалы (Prejel® PA5PH).

Кремния диоксид коллоидный:

- регулярные сорта (AEROSIL® 200, 300 Pharma, Aerosil® 380);
- уплотненный сорт (AEROSIL® 200 VV Pharma);
- гидрофобный сорт (AEROSIL® R972 Pharma);
- гранулированный сорт (AEROPERL® 300 Pharma).

Неорганические соли:

- дикальция фосфат дигидрат;
- кальция / магния карбонаты.

Органические соли:

- кальция / магния стеараты;
- натрия стеарил фумарат.

Некоторые проблемы, возникающие в технологическом процессе ПП:

- гигроскопичность;
- плохая сыпучесть;
- плохая прессуемость;
- плохая распадаемость таблеток;
- трудность дозирования жидких активных веществ к порошковой смеси;
- прилипание к пуансонам;
- горький вкус таблеток;
- производство таблеток с пролонгированным высвобождением и др.

Предлагаем решение проблем:

Гигроскопичность

Защитить АФИ от влаги – AEROSIL® R972 Pharma (до 1,5 % по массе).

Использовать вспомогательные субстанции с пониженным влагосодержанием:

- микрокристаллическая целлюлоза Pharmacel® 112;
- лактоза SuperTab® 21AN, 22AN, 24AN, Lactopress® Anhydrous (Рис. 3);
- кальция гидрофосфат безводный.

Использовать влагозащитные оболочки.



Рис. 1. Шероховатая поверхность безводной бета-лактозы, хрупкие микрокристаллы. Собственность компании DFE Pharma.

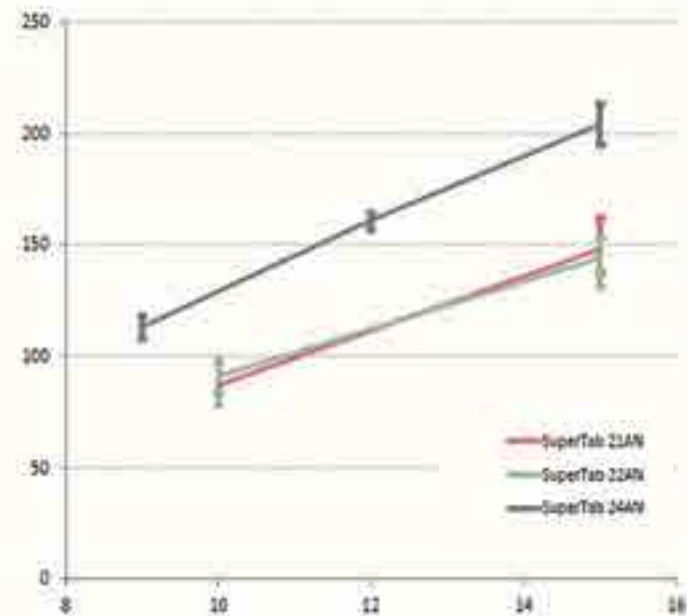


Рис. 2. Прессуемость SuperTab® 21AN, 22AN, 24AN. Собственность компании DFE Pharma.

Плохая сыпучесть

При таблетировании одним из наиболее важных технологических свойств лекарственных веществ является сыпучесть. Существуют различные способы для улучшения сыпучести.

1. Добавить скользящие (кремния диоксид коллоидный), а именно, 0,2 – 1,0 % по массе:
 - AEROSIL® 200 VV Pharma - вдвое выше объемная и насыпная плотность, обеспечивает такую же или лучшую текучесть смеси порошков, чем стандартные марки AEROSIL;
 - AEROSIL® R 972 Pharma - легче вводится в систему, чем стандартные марки, особенно в ситуациях, когда требуется аккуратное перемешивание;
 - AEROSIL® 200 Pharma, AEROSIL® 300 Pharma.



Рис. 3. Частицы притягиваются друг к другу под действием силы Ван-дер-Ваальса и других сил притяжения.

AEROSIL® действует как прослойка между частицами. Собственность компании Evonik, любезно предоставлено Аркадием Майзелем.

2. Добавить вспомогательные с высокой насыпной плотностью (кальция гидрофосфат). Хорошим примером является комбинирование: Кальция гидрофосфат 50 %, МКЦ (Pharmacel® 102) 50 % по массе.
3. Увеличить время перемешивания или сменить последовательность смешения с лубрикантом;
4. Сухое или влажное гранулирование;
5. Экструзия.



На рис. 3.1 представлен электронный микроснимок, демонстрирующий равномерное распределение частиц (0,2 % по массе AEROSIL® R 972 Pharma) на поверхности сферической частицы кукурузного крахмала.

Плохая прессуемость

Использование специальных вспомогательных веществ, улучшающих прессуемость:

Лактоза, высушенная распылением (рис. 4)	
SuperTab® 11SD	Lactopress®SprayDried
SuperTab® 14SD	Lactopress®SprayDried250
Безводная/высушенная вальцеванием β-лактоза (рис. 4.1)	
SuperTab® 21AN	Lactopress®Anhydrous
SuperTab® 22AN	Lactopress®Anhydrous 250
SuperTab® 24AN	Lactopress®Anhydrous crystals
	Lactopress®Anhydrous powder
Гранулированная лактоза (рис. 4.2)	
SuperTab® 30GR	Lactopress®Granulated
Микрокристаллическая целлюлоза	
Pharmacel® 102	
Pharmacel® 112	
Кальция дигидрофосфат	
Дигидрат	
Безводный	



Рис. 4. Высушенная распылением лактоза (SuperTab®SD, Lactopress®SprayDried).



Рис. 4.1. Безводная β-лактоза (SuperTab®AN, Lactopress®Anhydrous).

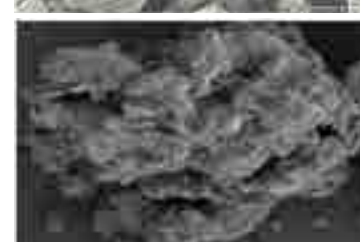


Рис. 4.2. Гранулированная лактоза (SuperTab®30GR, Lactopress®Granulated).

Прилипание к пуансонам

Применение лубрикантов. Классическим примером лубрикантов являются магния и кальция стеараты, стеариновая кислота.

- Необходимо добавлять 0,5 – 1 % от массы;
- следует обращать внимание на совместимость с АФИ: аспартамы, ацетилсалициловая кислота, некоторые витамины, большинство алкалоидов.
- Температуры плавления:
 - Стеариновая кислота 55 – 70°C
 - Магния стеарат 120 – 150°C
 - Кальция стеарат 150 – 160°C

Натрия стеарил фумарат – многофункциональный лубрикант:

- требует меньшей силы сжатия;
- обеспечивает твердость таблеток;
- улучшает распадаемость в 3 раза;
- уменьшает необходимую силу выталкивания;
- температура плавления: 220 – 240°C!!!



Агломерат Отдельные хлопья
Рис. 5. Микрофотография натрия стеарилфумарата, x1000. Публикуется с разрешения компании StandartChem&PharmCo., Ltd.

Плохая распадаемость

ВАРИАНТ №1: применение супердезинтегрантов. При прессовании лекарственных веществ резко уменьшается пористость и, тем самым, затрудняется проникновение жидкости внутрь таблетки. Для улучшения распадаемости или растворения применяют разрыхляющие вещества, обеспечивающие механическое разрушение таблеток в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения действующего вещества.

Традиционными для России супердезинтегрантами являются:

Кроскармеллоза натрия - Primellose® - это поперечно связанная натрия карбоксиметилцеллюлоза (рис.6). Поперечное связывание волокон карбоксиметилцеллюлозы понижает ее растворимость в воде, что приводит к получению вещества со способностью поглощать массу воды, во много раз превышающую массу самого вещества, а также к сильному набуханию без нарушения целостности волокон.

Натрия гликолят крахмала - Primojel® (рис. 6.1). Primojel® поглощает воды в 20 раз больше собственного веса. Быстрое проникновение воды в таблетки и сильное разбухание приводит к быстрой дезинтеграции.



Рис. 6. Микрофотография Primellose®. Собственность компании DFE Pharma.



Рис. 6.1. Микрофотография Primojel®. Собственность компании DFE Pharma.

ВАРИАНТ №2: применение низкозамещённой гидроксипропилцеллюлозы (L-HPC производства Shin-Etsu). Она нерастворима в воде, однако хорошо ее поглощает и значительно увеличивается в объеме. Данное свойство способствует быстрой дезинтеграции таблеток. По сравнению с другими дезинтегрантами, L-HPC набухает и достигает максимального объема намного быстрее.

LH-11



Волокнистый, прим. 55 мкм (лучший эффект анти-кэппинга)

LH-21



Стандартный, прим. 45 мкм L/D: 3.0

LH-31



Микронизированный, прим. 20 мкм (лучше всего подходит для экструзии пеллет)

LH-B1



Не волокнистый, прим. 55мкм

LH-021



Частицы, близкие по размеру, прим. 45 мкм L/D:2.2

Рис. 7. Номенклатура, микрофотографии и применение различных сортов L-HPC. Собственность компании Shin-Etsu.

L-HPC / NBD являются наполнителями с неионной структурой:

- микротаблетки/капсульные оболочки;
- педиатрия/гериатрия;
- хорошая сочетаемость с активным компонентом анти-кэппинг;
- обеспечивает высокую прочность и быструю дезинтеграцию.



Рис. 8. Дезинтеграция таблетки с применением L-HPC. Собственность компании Shin-Etsu.

Разработка и производство пролонгированных таблеток.

Применение ГПМЦ в качестве матричного агента. Основы гидрофильной матричной системы очень просты: она состоит из активного вещества и

матрицы, обычно гипромеллозы (ГПМЦ). При контакте ГПМЦ с биологической жидкостью на первой стадии происходит смачивание продукта, затем наступает вторая стадия – набухание и образование геля, который является барьером для высвобождения АФИ. Высвобождение осуществляется путем диффузии через образовавшийся гелевый слой.

Сорта ГПМЦ торговой марки Tylorur®SR производства компании Shin-Etsu специально разработаны для такого применения, имеют более мелкий размер частиц, строгий контроль вязкости и содержания гидроксипропокси-/метокси-групп и более высокую стабильность показателей от партии к партии. Также очень важно равномерно распределить частицы ГПМЦ по таблетке, так как это обеспечивает контролируемое растворение активного вещества.

Tylorur®90SH-100SR,4000SR,15000SR,100000SR для пролонгированных форм.

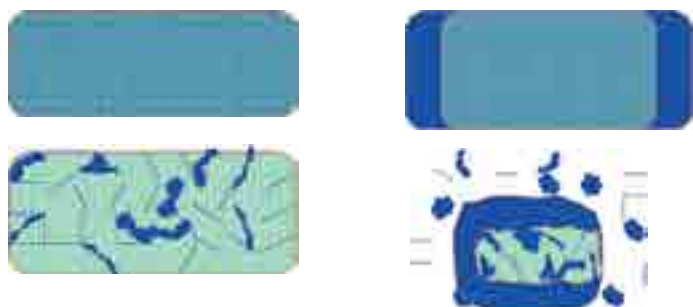


Рис. 9. Образование гелевого слоя ГПМЦ, а) при однородном распределении матричного агента по таблетке; б) при неоднородном распределении в результате, например, крупного размера частиц ГПМЦ.

Преимущества матричных систем с ГПМЦ:

1. Матричная система очень проста и легка для создания рецептур.
2. Таблетка полностью растворяется и, таким образом, достигается хорошая биологическая доступность.
3. Можно легко контролировать профиль растворимости, выбирая специфический сорт:
 - содержание ГПМЦ в таблетке;
 - выбирая вязкость;
 - размер таблетки.
4. Матричная система – это экономичный метод для получения продуктов с контролируемым временем высвобождения.

Разработка и производство ODT-таблеток

ВАРИАНТ №1: применение SmartEx® (Shin-Etsu). SmartEx® представляет со-процессинговое вспомогательное для прямого прессования. Его состав: наполнитель D-маннитол, дезинтегрант-низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза L-HPC, связующее - поливиниловый спирт.

Быстрая дезинтеграция < 30 сек;
Превосходная стабильность, даже в условиях высокой влажности;

- приятный вкус;
- высокая прессуемость;
- хорошая сыпучесть;
- доступны 2 типа:
 - **SmartExQD-50:** размер частиц 45 – 75 мкм,
 - **SmartExQD-100:** размер частиц, 85 – 125 мкм.

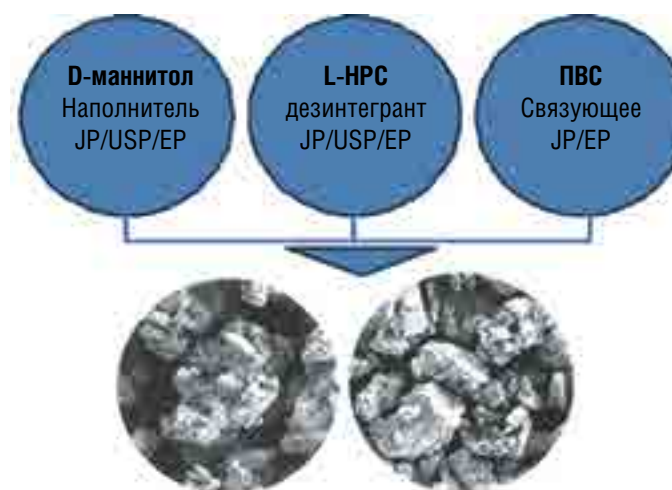


Рис. 10. Состав и микрофотографии SmartEx®. Публикуется с согласия компании Shin-Etsu.

ВАРИАНТ №2: применение изомальта GalenIQ® (Beneo) + L-HPC (Shin-Estu).

GalenIQ®721 (рис. 11) – агломерированный изомальт с частицами сферической формы для прямого прессования.

- Растворимость в воде 42 г/100 г раствора при 20 °С;
- придание хорошего вкуса рецептуре;
- отсутствие кариогенного эффекта и влияния на уровень глюкозы/инсулина в крови;
- обеспечивает однородность состава;
- превосходные свойства текучести и малая вероятность агломерации;
- высокая прессуемость при низкой силе прессования;
- низкая гигроскопичность;
- химическая стабильность и устойчивость.



Рис. 11. Микрофотография GalenIQ® 721.

NBD-022 (рис. 12) – связующее-дезинтегрант-низкозамещенная ГПЦ с частицами, близкими по размеру (45 мкм) и **улучшенными** свойствами

- дезинтеграции;
- связывания;
- прессуемости;
- текучести.



Рис. 12. Микрофотография NBD-022.

При использовании GalenIQ®721 в качестве наполнителя и NBD-022 в качестве связующего-дезинтегранта возможно добиться получения прочных таблеток с временем дезинтеграции до 20 с!

А теперь рассмотрим подробнее некоторые технологические приемы, которые помогут решить наиболее актуальные проблемы, возникающие при нанесении плёночных покрытий. Они, в том числе, улучшают внешний вид таблеток, корректируют их вкус и запах, защищают от механических повреждений, предохраняют от воздействия влаги воздуха.

Ниже представлены некоторые проблемы, возникающие в процессе нанесения пленочных оболочек:

- нечеткое нанесение оболочки на логотип;
- «заливка» логотипа;
- слипание таблеток;
- «сдваивание» таблеток;
- эрозия ядра таблетки;
- разброс цвета от таблетки к таблетке;
- растрескивание таблетки;
- сколы углов таблетки;
- «апельсиновая корка»;
- отслаивание.

Наши рекомендации по решению этих проблем

Дефекты при нанесении логотипа (рис. 13, 14):

недостаточная адгезия пленки.

- Активный ингредиент слишком гидрофобный: включить гидрофильные ингредиенты.
- Тиснение логотипа использовать более широкое тиснение.
- Слишком высокая скорость распыливания раствора (после высыхания происходит усадка): регулировать скорость.
- Неподходящая скорость подачи раствора: изменить скорость подачи раствора;

понижить температуру/поток воздуха;

- Рыхлая поверхность таблетки вокруг логотипа: увеличить силу прессования; внести изменения в состав ЛП.
- Слишком высокая скорость подачи раствора: уменьшить скорость распыливания.
- Слишком высокий процент образования «дымки» после распыления:

увеличить давление воздуха при распылении.

- Слишком низкая скорость движения барабана: увеличить скорость движения барабана.
- Сушка не эффективна: уменьшить скорость подачи раствора; отрегулировать температуру/поток воздуха.
- Неравномерное покрытие таблеток: использовать более крупную насадку для подачи воздуха;
- поставить дополнительные насадки.



Рис. 13. Таблетки «Простанорм®» в процессе покрытия оболочкой. Собственность компании ФармВИЛАР.



Рис. 13. Дефекты логотипа.*



Рис. 14. Дефекты логотипа.*

«Сдвоенные» таблетки (рис. 16)
Слишком высокая скорость подачи раствора:
- отрегулировать скорость подачи раствора.



Рис. 15. Слипание таблеток.*

Слишком низкая скорость движения барабана:
- увеличить скорость движения барабана.

Липкое пленочное покрытие:
- уменьшить связывающую способность раствора для покрытия (добавить наполнитель).



Рис. 16. «Сдвоенные» таблетки.*

Ядро таблетки слишком плоское:
- использовать таблетки с ядрами более круглой формы.

Насадка распылителя находится слишком близко к таблеткам (сосредоточенное распыление):
- установить насадку распылителя в нужное положение.

«Апельсиновая корка» (рис. 17)



Рис. 17. «Апельсиновая корка».*

Раствор для нанесения покрытия слишком вязкий:
- отрегулировать вязкость.

Слишком высокое содержание наполнителя:
- отрегулировать содержание наполнителя.

Слишком высокая скорость подачи раствора (переувлажнение):
- отрегулировать скорость подачи раствора;

- увеличить температуру сушки/потока воздуха.

Неподходящие условия подачи раствора:
- увеличить давление воздуха.



Рис. 18. Отслаивание.*

Отслаивание (рис. 18)
Непрочная пленочная оболочка:
- использовать полимер с более высоким молекулярным весом (Pharmacoat®/Tylopur® 603, 606, 615);

- добавить пластификатор (ПЭГ-400, 6000).

Недостаточная адгезия пленки:
- дополнительное покрытие.

Рыхлое ядро таблетки:
- уменьшить скорость вращения барабана на начальном этапе;

- уменьшить расход жидкости на начальном этапе;

- использовать различные типы лопастей.

Эрозия ядра таблетки (рис. 19)

Слишком высокая скорость движения барабана:
- уменьшить скорость движения барабана.

Слишком низкая скорость подачи раствора:
- увеличить скорость подачи раствора.

Рыхлое ядро таблетки:
- увеличить силу прессования;

- пересмотреть состав таблетки, чтобы уменьшить ее рыхлость;

- изменить производственный процесс;
- увеличить скорость подачи раствора.
Ядро таблетки чувствительно к влаге:
- предварительный нагрев;
- на начальном этапе придерживаться низкой скорости распыления раствора;
- отрегулировать температуру сушки/потока воздуха.

Разброс цвета от таблетки к таблетке (рис. 20)
Недостаточный уровень покрытия:
- увеличить уровень покрытия;
- уменьшить интенсивность опрыскивания.



Рис. 19. Эрозия ядра таблеток*.

Таблетки в барабане плохо перемешиваются:
- увеличить скорость движения барабана;

- использовать различные типы лопастей.

Некорректно выбран режим опрыскивания:
- увеличить давление воздуха;

- добавить дополнительные насадки;

- не размещать насадки слишком близко к таблеткам.

Слишком высокое содержание твердого компонента в покрытии:
- снизить содержание твердого вещества (пигмента, полимера).

Влияние исходного цвета ядра таблетки:
- использовать дополнительный слой;

- изменить состав раствора для покрытия (добавить TiO₂).

Растрескивание (рис. 21)
Непрочное покрытие:
- использовать полимер с более высоким молекулярным весом (Pharmacoat®/Tylopur® 603, 606, 615);

- добавить пластификатор (ПЭГ-400, 6000);

- снизить уровень нерастворимых ингредиентов, таких как TiO₂, тальк.

Трещины на ядре таблетки (эластичное восстановление после таблетирования):
- использование стабильных ядер таблетки;

- внесение изменений в состав таблетки;

- увеличить силу прессования;

- проверить пуансоны на наличие дефектов.



Рис. 20. Разброс цвета таблеток*.



Рис. 21. Растрескивание таблеток*.

*- **собственность компании Shin-Etsu.**

При разработке новых препаратов или оптимизации технологических процессов производства будем рады оказать Вам максимальную техническую поддержку. Мы поможем Вам подобрать эффективные и экономичные вспомогательные субстанции и их комбинации, а также разработать индивидуальное решение, удовлетворяющее именно Вашим технологическим требованиям.

Авторы выражают свою благодарность специалистам компаний DFE Pharma, Shin-Etsu, Evonik, Dr. Paul Lohmann, Beneo, Standart Chem&Pharm Co., Ltd. и др. за предоставленные материалы.

Ингредиенты Готовые лекарственные формы Биофармацевтика Контрактные работы Технологии Упаковка

Новые горизонты для развития вашего бизнеса

IPhEB & CPhI *russia*

mix with the world of pharma

28–30 марта 2017 | Москва, ВДНХ, 75 павильон

Совместно с IPhEB&CPhI Russia

забронируйте
стенд

Технологии и оборудование

Упаковка, доставка, медицинские изделия

За подробной информацией обращайтесь:
Тел.: +7 (812) 303-88-67
Email: nanopharm@restec.ru
www.ipheb.ru

Организаторы