

Влияние различных вспомогательных веществ из группы смазывающих на технологические характеристики и кинетику растворения таблеток

Помимо известного всем влияния смазывающих веществ (лубрикантов) на технологические характеристики таблеток, таких как уменьшение силы выталкивания из матрицы и снижение адгезии к пуансонам, данная группа вспомогательных веществ также оказывает значительное влияние на прочность, распадаемость и время растворения таблеток, что связано с их гидрофобными свойствами. Цель данного исследования – изучить влияние молекулярной структуры вспомогательного вещества, относящегося к группе смазывающих, на вышеупомянутые характеристики таблеток. Для достижения данной цели оценивались различные рецептуры, содержащие активные фармацевтические субстанции (API) с различной растворимостью в воде, в сочетании с 4 различными лубрикантами, основой структуры которых являлся остаток стеариновой кислоты. Полученные результаты свидетельствовали о значительном влиянии молекулярной структуры лубриканта на характеристики таблеток. Баланс между гидрофобными и гидрофильными остатками в структуре Натрия стеарил фумарата (PRUV®) позволил достичь наилучших результатов.

Группа смазывающих вспомогательных веществ (лубриканты) является очень важной частью рецептуры таблеток. Во время процесса таблетирования частицы порошка вынуждены перегруппировываться под действием давления прессования. В зависимости от молекулярной структуры лубриканты по-разному влияют на процесс перегруппировки и образования связей. После окончания процесса прессования таблетка должна выталкиваться нижним пуансоном из матрицы таблеточного пресса. Лубрикант оказывает существенное влияние на этом этапе процесса, поскольку он препятствует адгезии таблетки к пуансону, что может привести к повреждению и остановке таблеточного пресса. Наконец, лубрикант влияет на распадаемость таблеток и, соответственно, на время растворения, таким образом, оказывая влияние на показатели качества таблеток. Благодаря своим функциям лубриканты очень важны при разработке рецептуры таблеток, именно поэтому на рынке существует много различных видов лубрикантов. Большинство из них содержит в своей структуре длинноцепочечные жирные кислоты, придающие лубриканту гидрофобные свойства. Примерами таких, часто используемых, лубрикантов, могут служить Магния стеарат, Натрия стеарат, стеариновая кислота и Натрия стеарил фумарат. Эти лубриканты использованы в нашем исследовании влияния смазывающих веществ на технологические характеристики таблеток.

Схема исследования

Оценивали влияние различных часто используемых лубрикантов на технологические характеристики и показатели качества таблеток. Чтобы избежать вариативности распадаемости при обнаружении даже незначительных различий между лубрикантами, в выбранные нами составы таблеток не входили дезинтегранты. Кроме того, содержание лубрикантов в рецептуре являлось постоянным и составляло 2%, вместо общепринятого уровня порядка 1%. Для этого исследования были отобраны активные фармацев-

тические субстанции (API) с широким диапазоном растворимости в воде. API смешивали с инертным наполнителем – PROSOLV® SMCC HD 90 (силикатированная микрокристаллическая целлюлоза) и затем прессовали на роторном таблеточном прессе. Для проведения теста растворения в качестве среды выбрали воду, чтобы избежать влияния солей или pH на кинетику высвобождения полученных таблеток.

Материалы и методы

Таблеточную массу готовили, используя смеситель свободного падения. Сначала API смешивали с PROSOLV® SMCC HD 90 в течение 15 минут. Затем добавляли предварительно просеянный лубрикант и смесь перемешивали в течение ещё 3 минут. Готовую таблеточную массу переносили в загрузочный бункер пресса и сразу же прессовали. Фиксировались профили давления прессования для различных таблеточных масс. Прочность таблеток определяли непосредственно после прессования, а распадаемость и тест растворения проводили по прошествии одних суток.

Средой для проведения теста растворения была вода, нагретая до температуры 37°C. Определение различных API проводилось на спектрофотометре в УФ и видимом спектре поглощения с использованием кювет с толщиной стенок 1 мм. Ацетаминофен обнаружен нами при максимуме поглощения 271 нм, а Ранитидина гидрохлорид - при 290 нм. Для сравнения профилей растворения использовались таблетки с одинаковой прочностью.

Результаты

а) Влияние лубриканта на технологические характеристики таблеток с Ацетаминофеном

Прессуемость

Тип лубриканта оказывает значительное влияние на прочность таблеток на сжатие. Таблетки, содержащие стеариновую кислоту, имели самую высокую прочность на сжатие, в то время как таблетки, в составе



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

Ингредиент	Растворимость	Торговое название
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (SMCC)		PROSOLV® SMCC HD 90
Натрия стеарил фумарат (SSF)		PRUV®
Магния стеарат (животного происхождения)		
Стеариновая кислота		
Натрия стеарат		
Ацетаминофен	12,8 г/л	
Ранитидина гидрохлорид	1,8 г/л	
Ибупрофен	0,37 г/л	

Таблица 1. Перечень ингредиентов

Смеситель свободного падения	Brunitec Suisse, Brunimat Type Porta
Аналитические весы	Sartorius M-PROVE
Таблеточный пресс	IMA Kilian Pressima 13EU-D
Тестер для определения прочности таблеток на сжатие	Erweka TBH 425 TD
Тестер для определения распадаемости таблеток	Sotax Dt2
Тестер для проведения тест Растворение	Pharma Test, Pharma Test PTWS 100

Таблица 2. Перечень оборудования

Ацетаминофен	62,5 %	500 мг
PROSOLV® SMCC HD 90	35,5 %	284 мг
Лубрикант	2,0 %	16 мг
Итого	100,0 %	800 мг

Таблица 3. Рецептúra таблеток с Ацетаминофеном

Ранитидина гидрохлорид	48,0 %	336 мг
PROSOLV® SMCC HD 90	50,0 %	350 мг
Лубрикант	2,0 %	14 мг
Итого	100,0 %	700 мг

Таблица 4. Рецептúra таблеток с Ранитидином

Ибупрофен	50,0 %	200 мг
PROSOLV® SMCC HD 90	48,0 %	192 мг
Лубрикант	2,0 %	8 мг
Итого	100,0 %	400 мг

Таблица 5. Рецептúra таблеток с Ибупрофеном

PROSOLV® Высокофункциональные вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрий Крахмала Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®, HEWETEN®
Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®
Декстраты

VIVAPHARM® Povidones
Повидоны и Коповидоны

Функциональные Наполнители

ARBOCEL®
Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®
Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция, Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат

COMPACTROL®
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres
Сахарные пеллеты, без ГМО

Лубриканты

PRUV®
Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®
Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®
Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®
Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crosppovidone
Поливинилпирролидон, поперечно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Добавки Кальция

CALCIUM CARBONATE
Кальция Карбонат

PressCAL®
Композиты для Прямого Прессования на основе Кальция Карбоната

Покрyтия

VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC
Гипромеллоза

Технологии

PROSOLV®
Технология совместного производства с АФС

Биофармацевтический Сервис

ProJect  **CELONIC**
Члены семейства JRS Pharma

JRS PHARMA  FAMILY
A Member of the JRS Group
• Excipients • Coatings
• Biopharma Services • Technical Services

115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.rettenmaier.ru
www.jrspharma.com

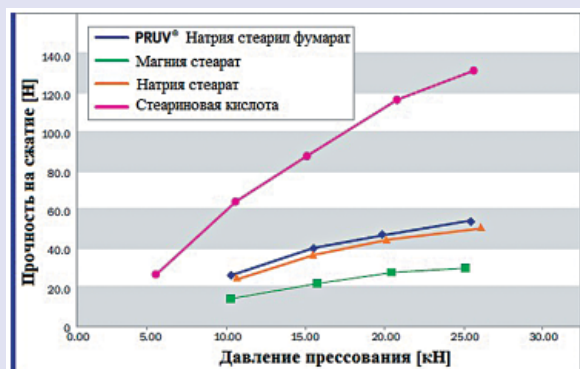


График 1. Прочность на сжатие таблеток с Ацетиминофеном и 4 различными лубрикантами

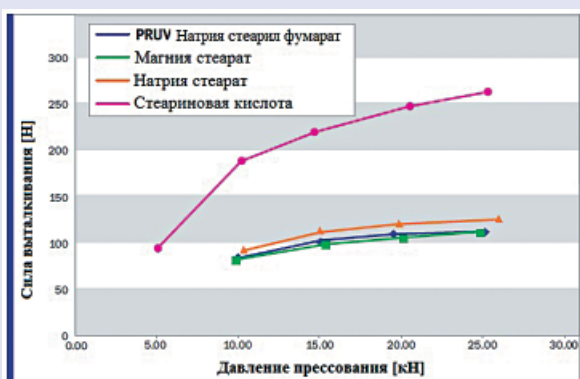


График 2. Сила выталкивания таблеток с 4 видами лубрикантов

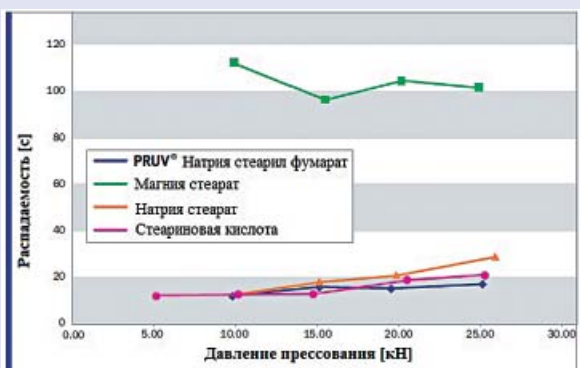


График 3. Распадаемость таблеток Ацетиминофена с 4 разными лубрикантами

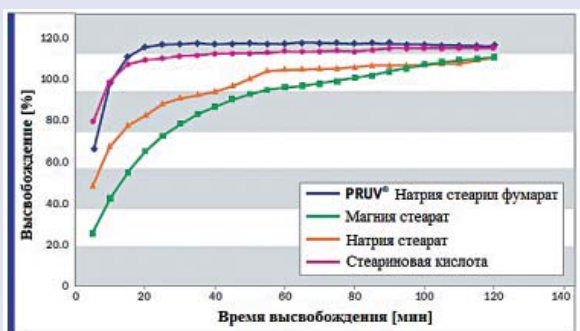


График 4. Профиль высвобождения Ацетиминофена из таблеток

которых был Магния стеарат, показали самое низкое значение прочности на сжатие. Таблетки, опудренные натрийсодержащими лубрикантами (Натрия стеарил фумарат, Натрия стеарат), имели промежуточное значение прочности на сжатие (график 1).

Эффективность лубрикантов

Также как и для прессуемости, наблюдалась аналогичная закономерность и для силы выталкивания таблеток из матрицы пуансона. Таблетки, опудренные Стеариновой кислотой, обладали самой высокой силой выталкивания, в то время как сила выталкивания таблеток с Магния стеаратом имела минимальное значение. Несмотря на более высокую прочность на сжатие, таблетки, содержащие Натрия стеарил фумарат (PRUV®), демонстрировали такое же низкое значение силы выталкивания, как и образцы с Магния стеаратом. Существенное значение имела сила выталкивания таблеток с Натрия стеаратом (график 2).

Распадаемость

Таблетки, содержащие Магния стеарат, имеют самую длительную распадеемость. Для таблеток с другими лубрикантами распадеемость находилась в пределах одного и того же диапазона (график 3).

Профиль высвобождения

Таблетки, содержащие Магния стеарат, имеют самый низкий уровень высвобождения. Таблетки с Натрия стеаратом и Стеариновой кислотой высвобождали API намного быстрее. Самое быстрое высвобождение действующего вещества наблюдалось для таблеток, содержащих PRUV® (график 4).

б) Влияние различных лубрикантов на уровень высвобождения Ранитидин HCl из таблеток

Модельные таблетки со вторым составом демонстрировали сходные технологические характеристики с первым модельным составом. Таблетки, в рецептуру которых входили лубриканты, содержащие ионы натрия (Натрия стеарат и Натрия стеарил фумарат), имели наибольшую распадеемость и более полный профиль высвобождения Ранитидина, в то время как таблетки, опудренные Магния стеаратом, имеют самый низкий уровень высвобождения (график 5).

в) Влияние различных лубрикантов в рецептуре таблеток Ибупрофена на адгезию к пуансонам

Третья модельная API - Ибупрофен: сложное вещество с точки зрения таблетирования. Таблетки получали из плохо прессуемой субстанции Ибупрофена очень мелкого помола. Во время таблетирования прилипание таблеток к пуансону происходило довольно часто.

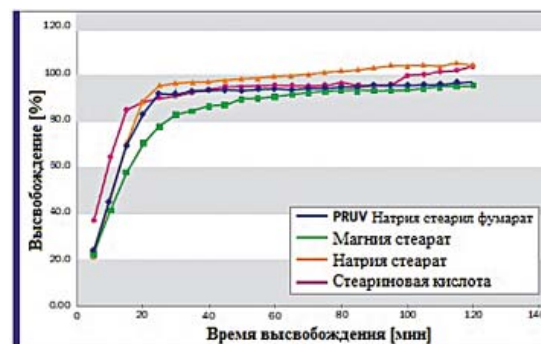


График 5. Профиль высвобождения Ранитидина из таблеток

Это было наиболее заметно, когда в качестве лубриканта использовался Натрия стеарат. Налипание на пуансоны, а также на сам таблеточный пресс наблюдалось в случае использования в рецептуре таблеток Магния стеарата, Натрия стеарата и стеариновой кислоты (рисунки 1 и 2). Только в случае использования в качестве смазывающего вещества **PRUV**[®] (Натрия стеарил фумарата), прилипание к пуансонам не происходит и на таблетках не было обнаружено никаких дефектов.

Обсуждение

В данном исследовании изучалось влияние различных смазывающих веществ на технологические характеристики и профиль высвобождения API из таблеток. Использовались четыре различных смазывающих вещества (лубриканта) с подобной структурой, в основе которой лежал фрагмент гидрофобной цепи C18. В качестве лубрикантов использовали: Стеариновую кислоту – неионное очень гидрофобное соединение, проявляющее слабые кислотные свойства; соли стеариновой кислоты с ионами металла (магния или натрия) – Магния стеарата или Натрия стеарата, соответственно, и Натрия стеарил фумарат. По сравнению с тремя другими лубрикантами, молекула Натрия стеарил фумарата является менее гидрофобной, и, при этом обеспечивает лучшую смачиваемость таблеток.

Все лубриканты уменьшают прочность таблетки, это происходит из-за взаимодействия между микрокристаллической целлюлозой и лубрикантом, что ослабляет связывающие структуры внутри таблетки. Что касается прочности таблеток, то таблетки, опудренные Магния стеаратом, демонстрировали самую низкую прочность. Таким образом, это ослабляющее действие, по-видимому, было наиболее выражено для самой гидрофобной молекулы.

Таблетки, содержащие в своем составе стеариновую кислоту, продемонстрировали самую высокую прочность, но при этом и самую большую силу выталкивания таблетки из матрицы. Это может быть связано с низким содержанием стеариновой кислоты в рецептуре таблеток (2% стеариновой кислоты). Такое процентное содержание лубриканта использовано для всех составов в данном исследовании. Несмотря на то, что таблетки, содержащие стеариновую кислоту, имели самую высокую прочность, данный состав не подходит для промышленного производства, поскольку в этом случае предполагается, что сила выталкивания будет увеличиваться, что может привести к появлению микротрещин в структуре таблеток и увеличению износа оборудования. Принимая во внимание тот факт, что Стеариновая кислота имеет низкую температуру плавления, при промышленном производстве потребуется дополнительная оснастка оборудования охлаждающей системой.

Таблетки, содержащие **PRUV**[®] (Натрия стеарил фумарат) или Натрия стеарат, демонстрировали промежуточную прочность, силу выталкивания и распадаемость. Различия стали очевидными при проведении теста Растворение. Натрия стеарил фумарат (**PRUV**[®]) ускорил высвобождение API по сравнению с Натрия стеаратом. Это связано с молекулярной структурой **PRUV**[®] (Натрия стеарил фумарата), которая является менее гидрофобной, чем у Натрия стеарата. Таблетки, содержащие **PRUV**[®], показали улучшенное высвобождение API, что связано с разницей в гидрофобности молекулы и повышенной смачиваемостью таблеток.



Рисунок 1.
Налипание
таблеточной
массы Ибупрофена
с Натрия стеаратом



Рисунок 2.
Дефекты
поверхности
таблеток с Магния
стеаратом

Данный эффект более выражен для менее растворимого в воде Ацетаминофена. В данном случае влияние физико-химических характеристик **PRUV**[®] проявлялось в более быстром и полном высвобождении Ацетаминофена из таблеток. В случае хорошо растворимого в воде Ранитидина гидрохлорида, растворимость API заметно снижалась при использовании гидрофобных лубрикантов (Магния стеарат), тогда как другие испытываемые лубриканты показали сравнимые уровни высвобождения.

PRUV[®] не только подходит для уменьшения времени растворения таблеток, но также улучшает плохую прессуемость API. Это отмечалось в случае Ибупрофена – API, известная своим плохим таблетированием. Только **PRUV**[®] смог обеспечить наилучшее таблетирование. Использование других лубрикантов привело к прилипанию к пуансонам таблеточной массы, и, как следствие, дефектам таблеток.

Заключение

Выбор лубриканта влияет на качество таблеток, а также на высвобождение API из таблеток. Поскольку API очень часто бывают мало растворимы в воде и трудно кристаллизуются, правильный выбор лубрикантов становится важной задачей.

Наиболее часто используемые лубриканты являются очень гидрофобными веществами и, как следствие, значительно увеличивают распадаемость таблеток. В таких случаях менее гидрофобное смазывающее вещество может помочь уменьшить распадаемость таблеток, а также увеличить высвобождение API.

PRUV[®] (Натрия стеарил фумарат) по качеству соответствует требованиям Ph.Eur., NF и JPE. Это предпочтительный выбор, по сравнению с Магния стеаратом, с точки зрения улучшения распадаемости, что подтверждает данное исследование.

Кроме того, доступны различные размеры частиц, что способствует правильному выбору рецептуры таблеток, приводя к желаемому профилю высвобождения API.