ТАБЛЕТКИ РАБЕПРАЗОЛА НАТРИЯ С PROSOLV® EASYTAB SP – МЕТОД ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

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

PROSOLV® EASYtab SP – это высокофункциональное вспомогательное вещество (композит по своей структуре), которое совмещает в себе 4 компонента в одной композитной структуре. Он состоит из наполнителя/связующего (VIVAPUR®, Микрокристаллическая целлюлоза), дезинтегранта (EXPLOTAB®, Натрия крахмала гликолят), опудривающего/скользящего (Коллоидный диоксид кремния) и смазывающего/лубриканта (PRUV®, Натрия стеарил фумарат). Все четыре компонента обрабатываются специальным способом в процессе производства в один композит, который показывает превосходные свойства прессуемости по сравнению с физической смесью этих компонентов. PROSOLV® EASYtab SP отлично подходит для большинства АФС и составов.

Разработка дженерикового состава Рабепразола Натрия с PROSOLV® EASYtab SP будет показана в этой статье. Выбор АФС в данном исследовании был нацелен на потенциальные преимущества производства для фармацевтической промышленности. Сравнительно новая АФС с большим производственным потенциалом была выбрана в качестве соответствующего практического примера.

Рабепразол Натрия – это ингибитор протонного насоса. Его используют при лечении изжоги (ГРЭБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь). Типичные дозировки 10 мг и 20 мг. Рабепразол Натрия чувствителен к свету, не устойчив в кислоте и хорошо растворим в воде. Исходя из этих свойств, прямое прессование является оптимальным производственным процессом, однако, также встречаются и рецептуры с влажной грануляцией.

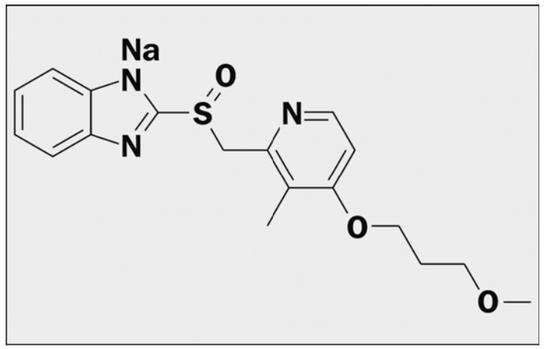


Рисунок 1: Химическая структура Рабепразола Натрия

СРАВНЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ И ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Процесс Прямого Прессования (ПП) (Рисунок 2) гораздо экономически выгоден по сравнению с процессом Влажной Грануляции (ВГ) (Рисунок 3). Отдел разработки составов не должен забывать следующие факторы, что существуют:

- АФС с плохой сыпучестью
- АФС с плохой прессуемостью
- АФС сильно измельчен

PROSOLV® EASYtab SP может компенсировать плохую прессуемость АФС, так как проявляет отличные свойства прессуемости. **PROSOLV® EASYtab SP** также хорошо подходит для микронизированных АФС, так как обладает хорошей сыпучестью.

Существует процесс производства коммерческих таблеток Рабепразола Натрия методом Влажной грануляции.

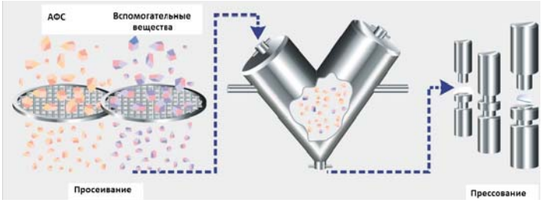


Рисунок 2: Процесс Прямого Прессования

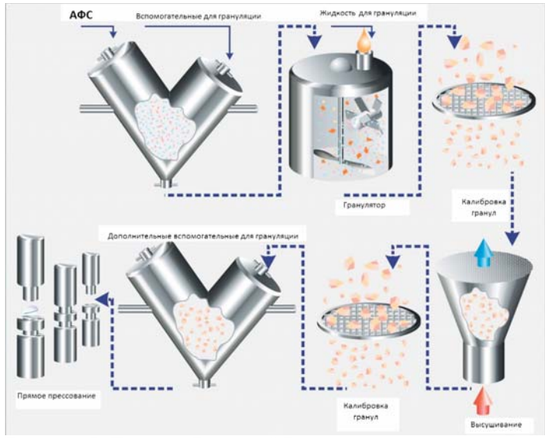


Рисунок 3: Процесс Влажной Грануляции

Процесс ВГ включает в себя много различных процессов, в том числе перемешивание, увлажнение, грануляция, просеивание, сушка и т.д. (Рисунок 3). В результате увеличивается время, стоимость и трудоемкость процесса. Обычно технологи выбирают процесс ВГ для улучшения:

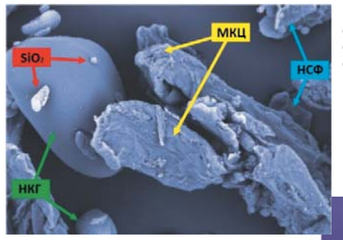
- Сыпучести
- Размера частиц
- Однородности по составу

Процесс ВГ имеет несколько недостатков, таких как высокие затраты на стоимость человеческих ресурсов, энергии, оборудования, а также более долгий процесс производства.

Процесс ПП, напротив, является гораздо более эффективным. Дополнительным преимуществом является снижение времени воздействия температурой и светом в процессе производства.

Таблица 1: Сравнение процессов ПП и ВГ с PROSOLV ® EASYtab SP

Влажная грануляция		Прямое прессование	
Стадия процесса	Оборудование	Стадия процесса	Оборудование
Взвешивание / просеивание	Весы / сито	Взвешивание / просеивание	Весы / сито
Смешивание	Смеситель	---	---
Грануляция	Смеситель-гранулятор	---	---
Калибровка гранул	Сито	---	---
Высушивание	Смеситель-гранулятор	---	---
Измельчение	Мельница	---	---
Опудривание	Весы / сито	---	---
Смешивание	Смеситель	---	---
Добавление лубриканта	Весы / сито	---	---
Смешивание	Смеситель	Смешивание	Смеситель



Негомогенная структура физической смеси 4 компонентов

Свойства PROSOLV ® EASYtab SP

Таблица 2: Состав PROSOLV ® EASYtab SP

Функция	Вещество	Содержание	Регуляторный статус	
			Фармацевтика	Пищевые продукты
Связующее / Наполнитель	Микрокристаллическая целлюлоза CAS No. 9004-34-6	95.0 – 98.0 %	Ph. Eur., NF, JP	ЕС : E 460, США : разрешен(FDA GRAS) Япония : разрешен
Дезинтегрант	Натрия крахмал гликолят CAS No. 9063-38-1	0.5 – 2.0 %	Ph. Eur., NF, JP	ЕС : нет США : нет Япония : нет
Скользящее	Коллоидный диоксид кремния CAS No. 112945-52-5	1.5 – 2.5 %	Ph. Eur., NF, JP	ЕС : E 551 США : разрешен(FDA GRAS) Япония : Нет
Лубрикант	Натрия стеарил фумарат CAS No. 4070-80-8	0.3 – 1.0 %	Ph. Eur., NF, JPE	ЕС : нет США : разрешен (FDA GRAS) Япония : нет

PROSOLV® EASYtab SP был разработан технологией JRS Pharma PROSOLV® . Он показывает лучшие свойства сыпучести, чем физическая смесь всех компонентов. Кроме того, четкость любого логотипа может быть улучшена благодаря **PROSOLV® EASYtab SP**. Таблетки получаются более прочные по сравнению с физической смесью. Вследствие того, что не нужно прикладывать дополнительного усилия для выталкивания таблетки из пуансона, более высокой сыпучестью таблеточной смеси можно увеличить скорость производства. Более плотные частицы снижают усилие прессования при хороших результатах прочности таблеток, тем самым мы увеличиваем время износа оборудования.

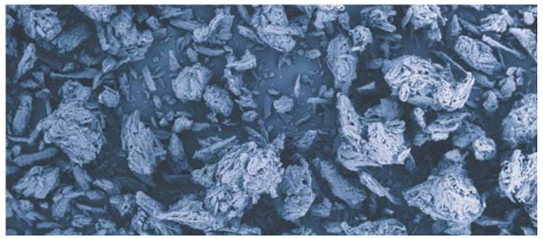


Рисунок 4: Фотография структуры PROSOLV ® EASYtab SP

ИССЛЕДОВАНИЕ: ТАБЛЕТКИ РАБЕПРАЗОЛА НАТРИЯ

В данном исследовании был разработан состав дозировки 20 мг Рабепразола Натрия для ПП. Был изменен процесс производства с ВГ на ПП, при этом удалось снизить расходы приблизительно на 30%.

В состав оригинального препарата входит 5 ингредиентов, которые необходимо взвешивать, просеивать до процесса ВГ (Таблица 3a). Состав, предложенный JRS Pharma, содержит только 3 компонента, которые нужно только взвесить и просеять (Таблица 3b).

Таблица 3a: Состав таблеток.

Оригинальная рецептура	Функции компонентов
Рабепразол натрия	АФС
Оксид магния	Защитное, нейтрализующее
Маннитол	Связующее / наполнитель
Гипролоза	Связующее
Стеарат магния	Лубрикант

Таблица 3b: Состав таблеток

Рецептура JRS	Функции компонентов
Рабепразол натрия	АФС
Оксид магния	Защитное, нейтрализующее
PROSOLV® EASYtab SP	Готовая смесь вспомогательных

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Таблица 4: Ингредиенты исследования

Компоненты		
Рабепразол натрия	Серия:	Rs0290313
PROSOLV® EASYtab SP	Серия:	4881202
Оксид магния	Серия:	451125

Таблица 5: Методы IPC

Характеристика	Ссылка	Количество образцов
Вес	Ph. Eur.	n = 10
Прочность	Ph. Eur.	n = 10
Истираемость	Нет данных	n = 10

ЗАДАЧА: СДЕЛАТЬ ЭТО ПРОСТО!

Целью данного исследования была разработка состава Рабепразола натрия с **PROSOLV® EASYtab SP** для ПП. Таблетки должны иметь аналогичные аналитические и физические характеристики, как и оригинальный препарат. Оригинальный препарат состоит из 5 различных компонентов. Одним из них является оксид магния, который действует как защитный компонент для Рабепразола натрия из-за его кислотной не-

стабильности. Следовательно, магния оксид был добавлен и в состав JRS Pharma. Оксид магния имеет плохую сыпучесть и низкую прессуемость. Количество Mg в составе оригинального препарата было 33,8 мг, что составляет 56 мг MgO. Мы увеличили количество MgO, чтобы увидеть, как работает наш **PROSOLV®EASYtab SP** (Таблица 5).

Таблица 6: Оборудование

Оборудование	Производитель	Модель
V-образный смеситель	JRS	нет данных
Ротационный таблет-пресс	Kilian	Pressima
Тестер прочности на излом	Erweka	TBH 425
Тестер истираемости	Pharma Test	PTF
Тестер растворения	VanKel	VK 7000
Тестер растворения	Pharma Test	PTW2
УФ - спектрометр	Cecil	CE 10221
Весы	Ohaus	Precision Advanced

Таблица 7: Состав таблеток, предложенный JRS Pharma

Компоненты	мг в таблетке	% в таблетке
Рабепразол натрия	20.00	13
PROSOLV® EASYtab SP	66.25	43
Магния оксид	63.75	44
Всего	**150.00** без покрытия	**100**

Сравнение физических параметров оригинального состава и состава, предложенного JRS Pharma, представлено в Таблице 8.

Целью исследования было добиться такого же профиля высвобождения по сравнению с оригинальным препаратом. Различные результаты давления прессования были зафиксированы и сопоставлены с результатами прочности таблеток. Был выбран состав с массой таблетки до 150 мг без покрытия. Высота таблетки зависела от прочности и веса таблетки.

Таблица 8: Параметры таблеток

Характеристика	Оригинал	Предложение JRS
Вес таблетки	164 мг с покрытием	150 мг
	225 N	См. таблицу 8
Высота таблетки	6.7 мм	См. таблицу 8
Диметр таблетки	7.2 мм	8 мм
Внешний вид	Двояковыпуклая тб.	Двухплоскостная тб.

Таблица 9: Давление прессования

Давление прессования [kN]	Сила выталкивания [N]	Прочность [N]	Вес [мг]	Высота [мм]
2.5	174	16.4	153.2	2.6
5.5	266	36.1	154.7	2.3
7.4	312	50.0	156.9	2.2
9.9	336	60.9	153.0	2.0
16.3	368	87.8	150.2	2.0
20.7	403	97.3	150.8	2.0
35.5	482	136.4	156.5	2.0
37.9	482	141.7	158.8	2.0
40.5	483	152.2	156.6	2.0
46.2	453	161.8	155.2	1.9

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЯ

В Таблице 9 представлены зафиксированные результаты и далее на Графике 1. Давление прессования от 2,5 до 46,2 kN, максимальная прочность таблеток была 161,8 N, более высокое давление прессования не использовалось, чтобы не изнашивать пресс инструмент. Даже при содержании 57% Рабепразола Натрия и Оксида магния **PROSOLV®EASYtab SP** показывает отличные результаты прочности таблеток, он также полностью скрывает плохую сыпучесть и прессуемость Рабепразола Натрия и Оксида Магния.

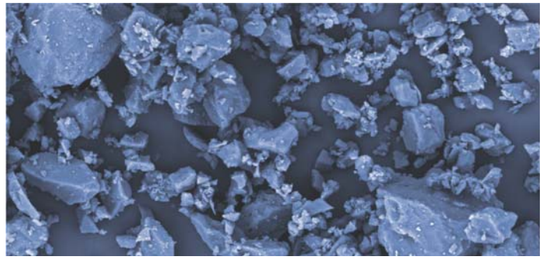


Рисунок 5: Фотография структуры Рабепразола Натрия

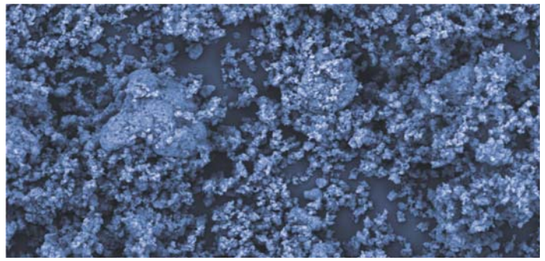


Рисунок 6: Фотография структуры Магния Оксида

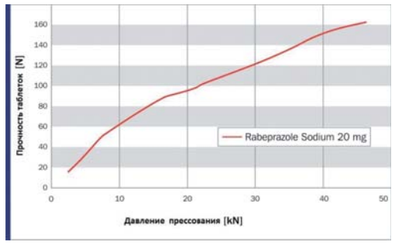


График 1: Давление прессования таблеток Рабепразола Натрия

Из Графика 1 следует, что прочность таблеток возрастает почти линейно с увеличением давления прессования. Максимальная прочность 160 N является достаточно высокой, чтобы гарантировать надежность при процессе нанесения пленочного покрытия.

Высокие значения силы выталкивания могут вызвать дефекты при прессовании, что показывает недостаток лубриканта, в свою очередь низкие значения демонстрируют, что **PROSOLV®EASYtab SP** имеет отличные смазывающие свойства.

Аналитический метод был разработан для сравнения профиля высвобождения АФС с оригинальным препаратом.

Был использован USP II аппарат с сосудами на 1000мл (вода) и скоростью лопастей 50 оборотов в минуту. Рабепразол Натрия был определен UV «видимый спектр» при длине волны 291,5 нм. График 3 показывает профили высвобождения таблеток при разном давлении прессования, которые

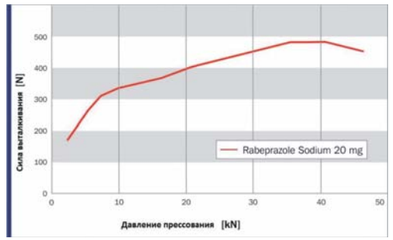


График 2: Сила выталкивания & давление прессования

сравнивались с оригинальным препаратом. Прочные таблетки показывают более медленное высвобождение. Таблетки, спрессованные при давлении прессования 16 kN (прочность 88 N), показали самый близкий результат с оригинальным препаратом.

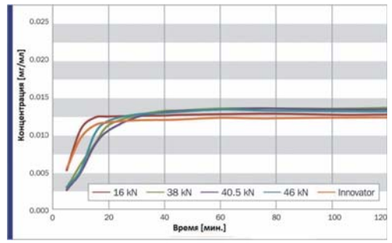


График 3: Высвобождение при 16,38,40,5,46 kN давлении прессования

РАЗРАБОТКА С ДОЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВОЙ

После хороших результатов при давлении прессования 16 kH было решено в долгосрочной перспективе проверить стабильность при хранении. Масса, прочность и высота таблеток замерялись каждые 15 минут, далее каждые 5 таблеток сравнивались с оригинальным препаратом. Результаты были надежными и стабильными. Сыпучесть таблеточной массы варьировалась, так как было высокое содержание Оксида Магния. Время производства составило 1 час 30 минут.

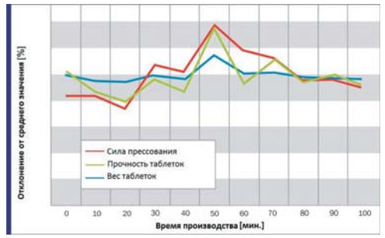


График 4: Сила выталкивания & давление прессования

PROSOLV®EASYtab SP показал отличные свойства во время разработки. Отклонения от среднего значения массы были незначительными, между 97.5% и 100.7%, за исключением одного результата (107.5%). Этот факт указывает, что таблеточная смесь хорошо сыпется в бункере. Профиль высвобождения совпадает с профилем оригинального препарата, это можно также скорректировать, если сделать абсолютную копию по форме.

Из-за нестабильности Рабепразола натрия в кислоте, таблетки должны быть покрыты кишечнорастворимой оболочкой. При прочности таблеток 88N истираемость составила менее 0,2%, что гарантирует надежные процессы нанесения пленочного покрытия. **Далее планируется продолжить исследование по нанесению кишечнорастворимого пленочного покрытия.**

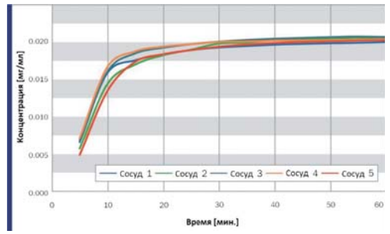


График 5: Результаты профиля высвобождения (16kN).

За более подробной информацией вы можете обратиться к нам в **Фармацевтический Департамент** компании **ООО «Реттенмайер Рус» филиала JRS Pharma в России info@rettenmaier.ru Тел: +7 495 276 06 40.**

JRS PHARMA GMBH & CO. KG
THE EXCIPIENT FAMILY
A Member of the JRS Group

JRS PHARMA
семейство вспомогательных

Все что Вам нужно

• Высококачественные вспомогательные
• высоко - функциональные

а также дополнительные преимущества - цена и удовлетворенность наших клиентов

3 центра технологической поддержки

JRS PHARMA Ассортимент:

Вспомогательные

Семейство высокофункциональных вспомогательных веществ
Новое поколение современных вспомогательных веществ:
Универсальное композиционное вспомогательное вещество: Связующее/наполнитель. Скользящее, Дезинтегрант, Лубрикант
PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, гликолят натрий крахмал, стеарил фумарат натрия
ODT матрица из вспомогательных веществ - не требует лицензирования и регистрации
PROSOLV® ODT
Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, маннитол, фруктоза, кросповидон
Высокофункциональное вспомогательное
PROSOLV® SMCC
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза

Связующие
VIVAPUR®
Микрокристаллическая целлюлоза
EMCOMPRESS®
Гидрофосфат кальция безводный
Двухосновный фосфат кальция дигидрат
ANHYDROUS EMCOMPRESS®
Гидрофосфат кальция безводный
Двухосновный фосфат кальция безводный
EMDEX®
Декстраты

Супердезинтегранты
VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Гликолят натрий крахмал, натрия карбоксиметилкрахмал
VIVASOL®
Кроскармеллоза натрия

Лубриканты
PRUV®
Стеарил фумарат натрия
LUBRITAB®
Гидрогенизированное растительное масло

Функциональные наполнители
ARBOCEL®
Порошковая целлюлоза

Загуститель + стабилизатор
VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая целлюлоза и КМЦ

Носители
VIVAPUR® MCC SPHERES
Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы
NON-PAREIL SEEDS
Сахарные сферы

Покрытия
VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия
VIVAPHARM® HPMC
Гипромеллоза

Технология
Совместная разработка активных веществ
PROSOLV TECHNOLOGY Совместная разработка активных веществ
Контрактные исследования
Контрактное производство биотехнологических веществ
celonic ProJect Pharmaceutics

СОБСТВЕННЫЙ ФИЛИАЛ JRS PHARMA - КОМПАНИЯ "РЕТТЕНМАЙЕР РУС"

ООО РЕТТЕНМАЙЕР РУС
Природные волокна
115280, ул. Ленинская Слобода, д. 19, стр. 1, Москва, Россия
контакты
Телефон: +7(495) 276-06-40
www.rettenmaier.ru
www.jrspharma.com