

# Силикагели Syloid® FP – вспомогательные вещества в производстве таблеток

**Двухэтапное введение эксципиента в рецептуру позволяет улучшить химическую и физическую стабильность активного фармацевтического ингредиента (АФИ), сыпучесть и гомогенность.**

■ **Y. Choudhari, U. Reddy**, специалисты по разработке новых лекарственных форм, **Grace Indian Knowledge Center**, Хайдарабад, Индия

■ **F. Monsuur**, руководитель отдела «Вспомогательные вещества для фармацевтической промышленности», **Grace Worms**, Germany

## Силикагель Syloid® AL-1FP/63FP защищает влажочувствительные АФИ

*В производстве: влажочувствительные АФИ имеют тенденцию к комкованию, снижению сыпучести и неравномерному растворению.*



*При хранении: влажочувствительные АФИ, в отсутствие соответствующей защиты, могут быстро деградировать, срок их годности при этом снижается.*

### ВВЕДЕНИЕ

#### Процесс двухэтапного добавления эксципиента

Таблетирование методом прямого прессования обладает рядом преимуществ перед сухим и влажным гранулированием: производственный процесс проще, короче, меньше количество операций, следовательно, ниже и производственные затраты.

Технология производства таблеток способом прямого прессования состоит в смешивании действующего вещества со вспомогательными (например, наполнители, дезинтегранты, связующие) и формировании таблеток из полученной смеси. Прямое прессование, исключая процесс подготовки гранул, особенно удобно при работе с влаго- и термолабильными АФИ.

Три основных условия качественного таблетирования методом прямого прессования – это сыпучесть, прессуемость сырья и унифицированная дозировка действующего вещества в получаемой смеси и таблетках.

Сыпучесть порошка – самый важный из факторов. Недостаточная сыпучесть негативно влияет на технологичность смеси и затрудняет формирование таблеток одинакового веса. Сыпучесть таблетированного сырья важна в случае производства лекарств с высоким содержанием действующего вещества, а гомогенность состава – в случае лекарств с низкой его дозировкой. Характеристики самого действующего вещества также влияют на сыпучесть и прессуемость конечной смеси для таблетирования.

Для улучшения сыпучести в состав таблетной массы вводят регуляторы сыпучести – глиданты. Действие их на сыпучесть гранул зависит от формы и размера частиц самого глиданта и гранулы. Сыпучесть конечной смеси зависит от комбинации размера частиц, взаимодействия молекул, трибоэлектростатического заряда, наличия полярных групп и капиллярных сил. Порядок добавления глидантов также может повлиять на сыпучесть таблетной массы. По сравнению с другими антислипателями пористый силикагель, например, Syloid® 244FP, благодаря пористой структуре, позволяет существенно улучшить сыпучесть, а его высокая плотность способствует снижению пылеобразования. Помимо повышения сыпучести, пористый силикагель может также улучшить гомогенность конечной смеси и стабильность АФИ за счет адсорбции влаги, содержащейся в конечном составе. В частности, для улучшения стабильности влажочувствительных АФИ рекомендуется использовать силикагель Syloid® AL-1FP/63FP.

Было продемонстрировано, [Abe et al, Chem. Pharm. Bull. 57(7) 647–652 (2009)] что при раздельном смешивании глиданта с АФИ и со смесью вспомогательных добавок сыпучесть таблетной массы улучшается. При раздельном смешивании глиданта с действующим веществом и смесью добавок (двухэтапный ввод регулятора сыпучести) улучшение сыпучести было более значительным, чем если бы он добавлялся однократно в общую смесь действующего вещества и вспомогательных добавок (одноэтапный ввод регулятора сыпучести).

В данной статье будет показано, как силикагель Syloid® FP улучшает сыпучесть таблетной массы в процессе двухэтапного добавления в рецептуру. Авторы также продемонстрируют, что данная технология с применением мезопористых силикагелей соответствующего типа обеспечивает дополнительные преимущества: защиту влажочувствительного действующего вещества, улучшение стабильности и гомогенности.

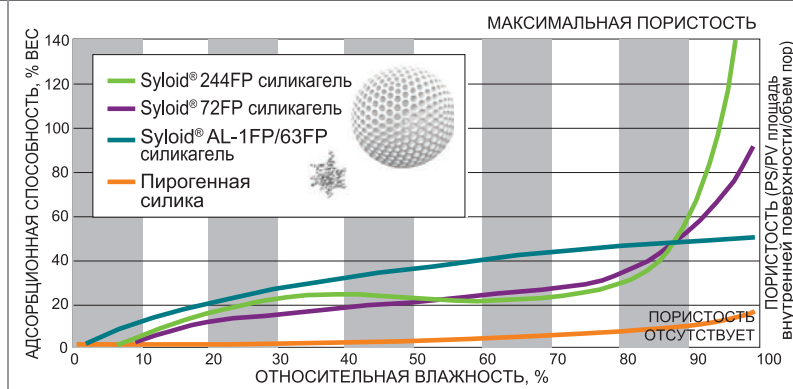


Рис. 1. Благодаря большей площади внутренней поверхности и внутренней пористости силикагели SYLOID® FP обладают более высокой сорбционной активностью, чем прочие формообразующие добавки на основе двуоксида кремния. Так как марки силикагелей SYLOID® FP имеют различную адсорбционную способность, продукт является идеальным выбором для двухэтапного введения АФИ (на этапе перемешивания АФИ и на этапе перемешивания эксципиентов).



▼ Прежде чем выбрать специальный упаковочный материал для защиты лекарств от влаги следует, в первую очередь, уделить внимание подбору правильных вспомогательных веществ и технологий, которые помогут стабилизировать чувствительные к влаге АФИ. Пористый силикагель, например, Syloid® FP, позволяет улучшить стабильность чувствительных к влаге АФИ, адсорбируя воду в конечной форме препарата.

### ДВУХЭТАПНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЭКСЦИПИЕНТА

**Часть А: Улучшение сыпучести и гомогенности с помощью силикагеля Syloid® 244 FP при двухэтапном добавлении по сравнению с одноэтапным.**

На примере двух рецептов с высоким содержанием АФИ (парацетамол 50% и аскорбиновая кислота 40%) был проведен сравнительный анализ сыпучести таблетной массы по результатам одноэтапного и двухэтапного ввода силикагеля Syloid®.

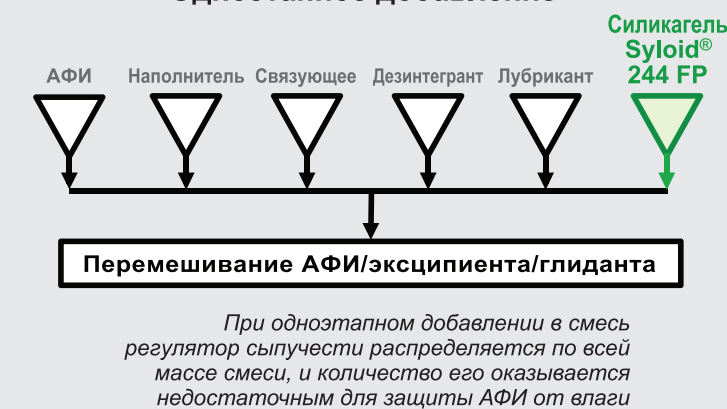
Результаты исследований показали, что при одноэтапном добавлении введенное количество силикагеля Syloid® FP распределялось в общей массе прочих вспомогательных веществ, и к действующему веществу его поступало недостаточно для формирования защитного слоя. При двухэтапном добавлении количество силикагеля Syloid® FP было достаточным для создания слоя вокруг частицы АФИ, тем самым улучшались сыпучесть, гомогенность и стабильность таблетированной массы. Кроме того, двухэтапное добавление обеспечивает равномерное распределение

АФИ в прессуемой массе благодаря совместимости микронизированного эксципиента с другими вспомогательными веществами и вспомогательного вещества с АФИ, что предотвращает расслоение готовой формы (особенно в минитаблетках).

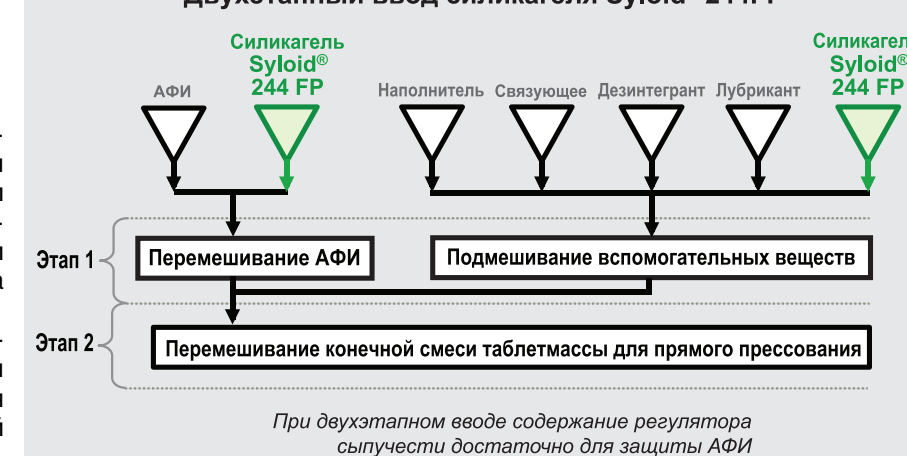
#### Подготовка образцов для двухэтапного добавления глиданта

Первоначально мы определили процентное содержание силикагеля Syloid® 244FP, необходимое для улучшения сыпучести мелкодисперсных порошков, например, аскорбиновой кислоты (сито 40 меш) и парацетамола (сито 60 меш), а также дозировку для конечной смеси. Мелкодисперсные АФИ и вспомогательные вещества по отдельности были смешаны с силикагелем Syloid® 244FP в различных пропорциях. Были определены оптимальные дозировки силикагеля Syloid® 244FP для каждого из АФИ и смеси вспомогательных веществ (см. График 1).

#### Рисунок 2: Одноэтапное добавление



#### Рисунок 3: Двухэтапный ввод силикагеля Syloid® 244FP



Было рассчитано оптимальное количество силикагеля Syloid® 244FP для АФИ (Этап 1) и для смеси вспомогательных веществ (Этап 2). Произведена оценка сыпучести полученных смесей.

Для типичного прямого прессования использовали стандартную рецептуру, состоящую из

40% аскорбиновой кислоты; 2,5% поливинилпирролидона К 30; 3,3% кроскармеллоза натрия; 0,75% стеариновой кислоты; 0,35–1,4% регулятора сыпучести. Чтобы довести вес смеси до 100 г, добавлялась микрокристаллическая целлюлоза МКЦ РН 102.

График 1: Двухэтапный ввод и влияние дозировки силикагеля Syloid® 244FP на сыпучесть смеси АФИ (Этап 1) и Смеси вспомогательных добавок (Этап 2).

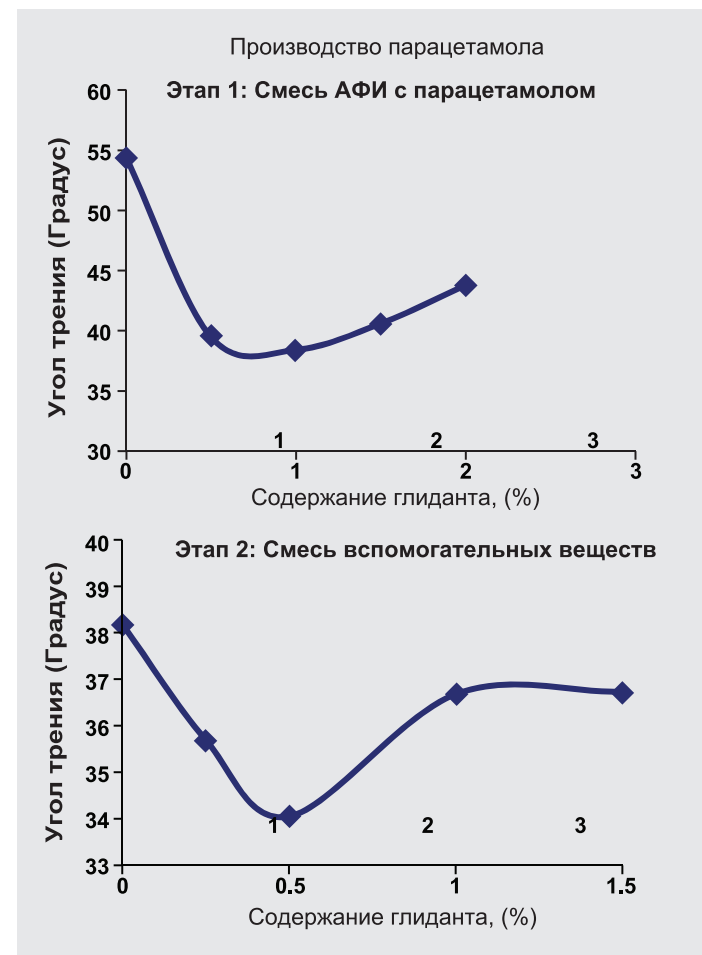
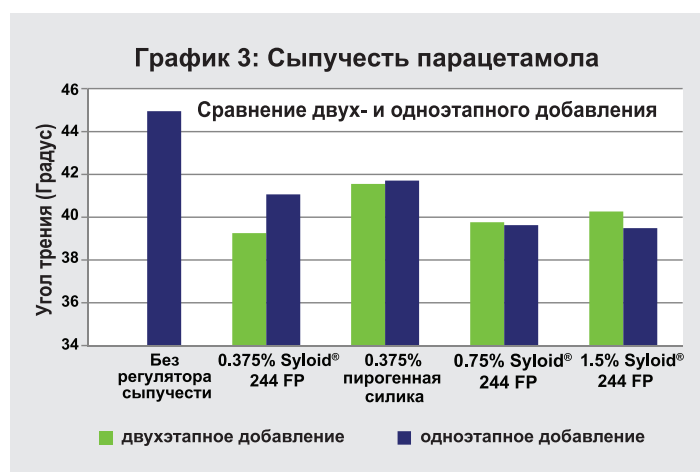
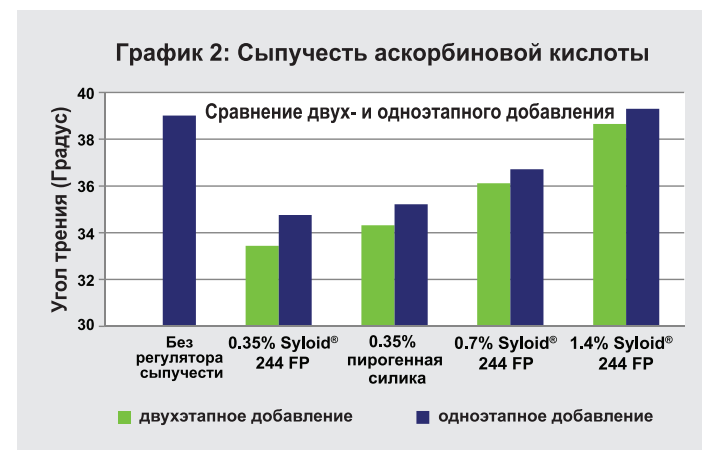


График 2 демонстрирует, что при добавлении регулятора сыпучести к аскорбиновой кислоте наблюдается улучшение сыпучести таблетлируемой массы. Более того, раздельное добавление глиданта в АФИ и в смесь вспомогательных добавок улучшает сыпучесть таблетлируемой смеси по сравнению с одноэтапным его вводом.



Был проведен сравнительный анализ силикагеля Syloid® 244FP и пирогенной силики в оптимизированных дозировках. В случае применения силикагеля Syloid® 244FP по сравнению с пирогенной силикой сыпучесть была на том же уровне или несколько лучше.

В подтверждение данных наблюдений, аналогичный опыт был проведен с парацетамольным препаратом, рецептура которого включала 50% АФИ; 5% поливинилпирролидона К 30; 2,5% кроскармеллоза натрия; 0,5% стеарата магния; 0,35–1,4% регулятора сыпучести. Чтобы довести вес смеси до 100 г, добавлялась микрокристаллическая целлюлоза МКЦ РН 102.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что силикагель Syloid® 244FP может двухэтапно вводиться в смесь в качестве глиданта, при этом наилучшим образом реализуются его свойства антислипателя. По сравнению с пирогенной силикой силикагель Syloid® 244FP сопоставимо или несколько лучше повышает сыпучесть и снимает статический заряд.

Наблюдалось также, что улучшение показателя сыпучести зависит от дозировки и размера частицы АФИ.

**ДВУХЭТАПНЫЙ ВВОД ЭКСЦИПИЕНТА. ЗАЩИТА ВЛАГОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ АФИ**

**Часть В: Добавление различных марок силикагелей в два приема защищает влагочувствительные АФИ от влаги, улучшает гомогенность и стабильность, обеспечивает хорошую сыпучесть.**

Помимо регулирования сыпучести таблетлируемой массы, пористый силикагель может также повысить стабильность влагочувствительных АФИ, адсорбируя влагу из конечного продукта. К проблемам физической и химической стабильности гигроскопичных препаратов требуется дифференцированный подход.

**Определение:** К очень высоко гигроскопичным лекарственным средствам относятся препараты, чья масса увеличивается на ≥ 5% при хранении в течение одной недели при относительной влажности менее 60%.

Проблемы, с которыми сталкивается производитель при таблетировании гигроскопичных препаратов:

**1. Химическая стабильность:** в некоторых лекарствах сорбируемая влага может взаимодействовать с АФИ, гидролизировать его и

снижать фармакологическую эффективность. Полученные побочные продукты могут быть токсичными и непригодными. В состав рецептуры следует включать силикагель Syloid® AL1FP.

**1. Физическая стабильность:** технологические свойства. Адсорбированная влага может ухудшать технологические характеристики прессуемого материала, например, гелирование, плавление, сыпучесть порошковой смеси, однородность содержания АФИ в порошковой смеси, варьирование веса и твердости таблетки и т.д. В состав рецептуры следует включать силикагель Syloid® 244FP.

Гигроскопичные вещества, например, АФИ растительного происхождения, противомикробные и лиофилизированные препараты, пробиотики, и многие другие могут адсорбировать влагу и слипаться. Если порошки не полностью осушены, или когда при влажном гранулировании влага перемещается к внешней поверхности, они могут комковаться. Благодаря высокой пористости силикагель Syloid® 244FP сорбирует значительное количество влаги, сохраняя продукт сухим и улучшая его стабильность при хранении.

**Если АФИ физически нестабильны, они могут предварительно смешиваться с силикагелем Syloid® 244FP, а для стабилизации химических свойств рекомендуется премикс с силикагелем Syloid® AL1/63FP. Обе марки силикагеля Syloid® удаляют излишнюю влагу и препятствуют физико-химической деградации АФИ.** На втором этапе при добавлении вспомогательных веществ, силикагель Syloid® 244FP используется как глидانت. Он также обладает способностью сорбировать избыточную влагу из других наполнителей, при этом сохраняя пластичность.

стабильности лекарства силикагели Syloid® AL-1FP / 63FP (AL-1FP для стран ЕС, 63FP для США), обладающие большой площадью внутренней поверхности и обеспечивающие эффективную защиту от влаги, могут вводиться в рецептуру в более высокой дозировке, исходя из критического уровня относительной влажности (% CRH), а также природы и дозировки АФИ. В экспериментальных работах также следует учитывать относительную влажность в процессе смешивания.

В данной статье демонстрируется, что введение двух разных марок силикагелей (Syloid® AL-1/63FP и Syloid® 244FP) в состав таблетлируемой массы путем двухэтапного смешивания обеспечивает в комплексе защиту от влаги и улучшение сыпучести сырья. Авторы показывают, что в целях защиты от влаги в состав можно вводить более высокую дозировку пористого силикагеля (5–20%), при этом требуемые свойства прессуемости таблетной массы сохраняются.

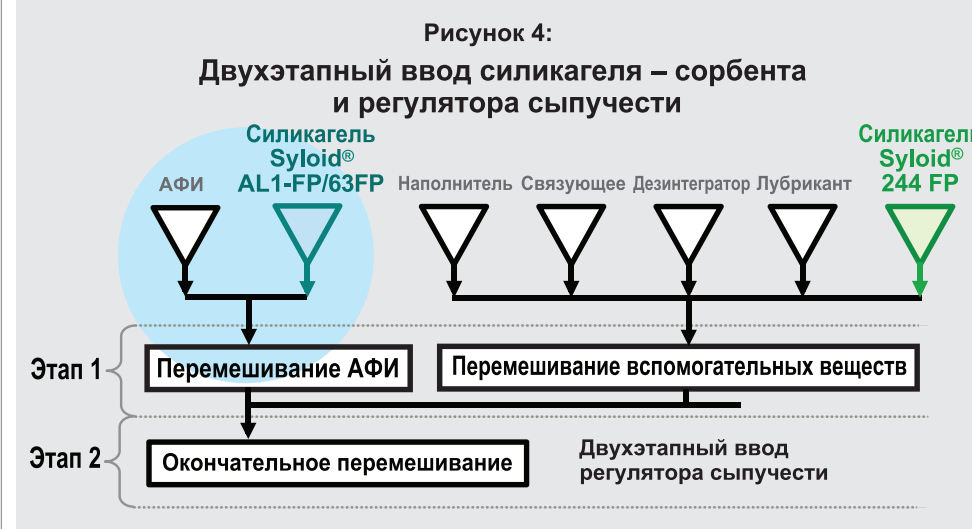
Силикагель Syloid® 244FP также вводится совместно с другими наполнителями и добавками в состав рецептуры в качестве регулятора сыпучести. Силикагель Syloid® AL-1/63FP, предназначенный специально для защиты чувствительных молекул от влаги, смешивается с АФИ, его задача – сорбирование влаги и обеспечение стабильности смеси. Силикагель Syloid® AL-1/63FP не должен применяться на втором этапе добавления наполнителей и вспомогательных веществ, так как вода необходима для связывания и пластифицирования таблетлируемой массы.

**1.** Для демонстрации того, как различные дозировки силикагеля влияют на сыпучесть и параметры таблетки, в качестве модельного образца в оценке химической стабильности при прямом прессовании использовались аскорбиновая кислота и амоксициллин. Оценивалось воздействие различных дозировок силикагеля Syloid® AL-1/63FP на сыпучесть и прессуемость конечной таблетлируемой массы с 10% и 40% содержанием действующего вещества.

В обеих рецептурах дозировка силикагеля Syloid® 244FP, используемого в качестве глиданта, составляла 1%. Содержание силикагеля Syloid® AL-1/63FP варьировалось от 5% до 20% от общей рецептуры.

**2.** В качестве модельного образца для оценки физической стабильности использовался ВНТ (бетагистин) – блокатор H1-гистаминовых рецепторов, антигистамин. Он рекомендуется для лечения головокружений, шума в ушах и потери слуха, являющихся симптомами болезни Меньера. Бетагистин высоко гигроскопичен и имеет тенденцию превращаться в жидкость при контакте с окружающей средой. Однако химически он стабилен. Он преобразуется в жидкость, если находится в открытой среде при влажности 60% в течение 15–30 мин. Становится

трудно вводить его в твердые лекарственные формы (таблетки или капсулы). Сложность перемешивания порошка, затрудненность подачи его через дозатор, неоднородность процентного состава, вариации в весе и твердости таблеток,



Пористый силикагель, например, Syloid® 244FP, как регулятор сыпучести, как правило, добавляется в малых количествах (до 2%). Тем не менее, для адекватной защиты препарата от влаги, такой низкой дозировки недостаточно. Для обеспечения химической

влажная поверхность таблетки – вот лишь некоторые из проблем, с которыми сталкивается производитель при таблетировании бетагистина.

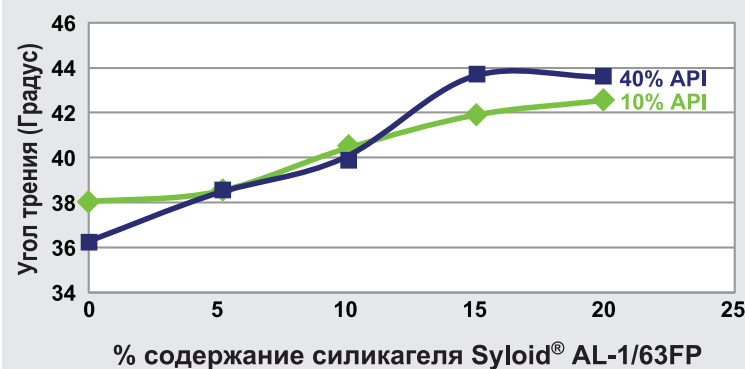
На первом этапе бетагистин перемешивался с силикагелем Syloid® 244FP (в пропорции 1:1). На втором этапе остальные вспомогательные ингредиенты перемешивались с силикагелем Syloid® 244FP, действующим как регулятор сыпучести. Смеси, полученные в обоих технологических этапах, затем пластифицировались в общем смесителе и прессовались в таблетки.

**ДВУХЭТАПНОЕ СМЕШИВАНИЕ – РЕЗУЛЬТАТЫ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ**

**Результаты и обсуждение:**



**График 4: Влияние различных дозировок силикагеля Syloid® AL-1/63FP на характеристики сыпучести**



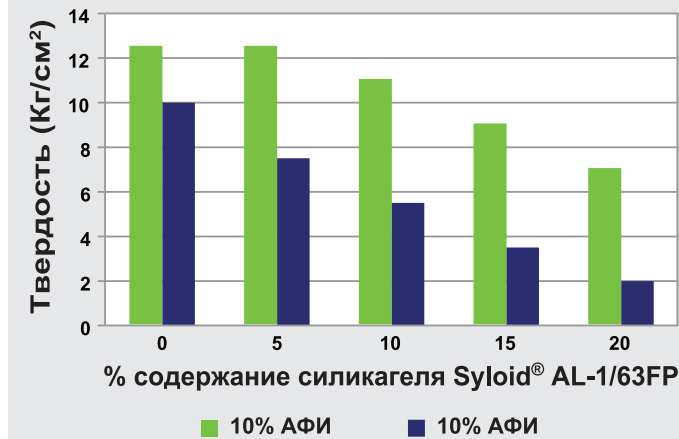
В данном разделе остановимся на наиболее сложном аспекте – химической стабильности. Сначала была оценена сыпучесть конечной таблетсмеси с и без силикагеля Syloid® AL-1/63FP, задаваемого в различной дозировке. Из подготовленных образцов методом прямого прессования формировались таблетки. Полученные таблетки проверялись на твердость, хрупкость, однородность по массе и т.д.

Как сорбент влаги силикагель Syloid® AL-1/63FP может вводиться в составы с низким содержанием АФИ в дозировке до 20% рецептуры, при этом обеспечивается хорошая сыпучесть смеси и качество таблеток.

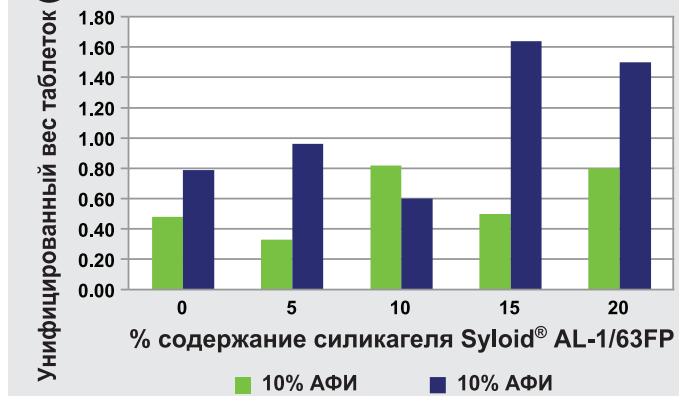
Было успешно продемонстрировано, что при производстве таблеток методом прямого прессования при дозировке АФИ 10% и 40% норма ввода силикагеля Syloid® AL-1/63FP должна составлять от 5% до 20%.

Было также обнаружено, что при 10% концентрации АФИ и 5% или 10% дозировке силикагеля Syloid® AL-1/63FP таблетки обладают хорошими характеристиками. При 40% концентрации АФИ качество таблеток обеспечивается при 15% дозировке силикагеля Syloid® AL-1/63FP.

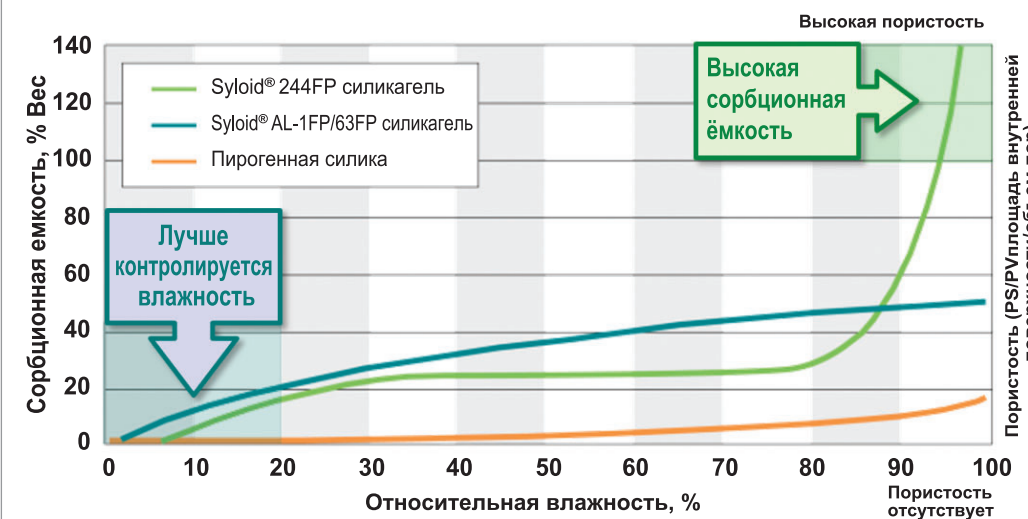
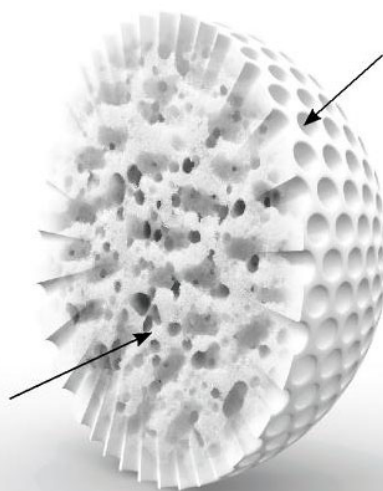
**График 5: Влияние различных дозировок силикагеля Syloid® AL-1/63FP на твердость таблеток**



**График 6: Унифицированный вес таблеток с различным содержанием силикагеля Syloid® AL-1/63FP**



**\* Колебание веса таблетки измеряется как функция относительного стандартного процентного отклонения (RSD, %) от веса отдельных таблеток. Чем меньше весовые колебания, и чем лучше унифицирован вес, тем меньше RSD%.**



**ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Двухэтапное введение мезопористого силикагеля Syloid® FP в смесь стабилизирует влажность, благодаря чему обеспечивается комплексный положительный эффект: улучшается сыпучесть, снимается статический заряд, обеспечивается защита от влаги. Такие характеристики таблеток, как твердость, прочность, однородность по массе зависят от дозировки как АФИ, так и силикагеля Syloid®.

Было доказано, что добавление силикагеля Syloid® 244FP и силикагеля Syloid® AL1FP может улучшить физико-химическую стабильность чувствительных к влаге лекарственных препаратов. Добавление силикагеля Syloid® 244FP в такие препараты, как ВНТ (бетагистин), помогает обеспечить стабильность препарата при хранении и пригодность для переработки в твердые лекарственные формы, а использование силикагеля Syloid® AL1FP – для химической стабилизации чувствительных к влаге препаратов, таких как аскорбиновая кислота и амоксицилин.

Благодаря оптимизации дозировки для различных лекарств (в зависимости от их критической относительной влажности и упаковки) возможно вводить в таблетмассу для последующего прямого прессования количество пористого силикагеля, достаточное для обеспечения оптимальной защиты препаратов, от воздействия влаги.

Прежде чем выбрать специальный упаковочный материал для защиты лекарств от влаги, следует, в первую очередь, уделить внимание подбору правильных вспомогательных веществ и технологий, которые помогут стабилизировать чувствительные к влаге АФИ. Пористый силикагель, например, Syloid® FP, позволяет улучшить стабильность чувствительных к влаге АФИ, адсорбируя воду в конечной препаративной форме.

**Сокращения:**

- A.R.** – Угол трения
- CI** – Индекс Карра или коэффициент прессуемости
- HR** – Индекс Хауснера (отношение насыпного объема к набивному объему)
- SD** – Стандартное отклонение
- RSD** – Относительное стандартное отклонение
- CRH** – Критическая относительная влажность АФИ



In der Hollerhecke 1 – 67547 Worms – Germany

**Fred Monsuur**  
E-mail: [Fred.Monsuur@grace.com](mailto:Fred.Monsuur@grace.com)  
[www.SyloidFP.com](http://www.SyloidFP.com)

**ООО «Грейс Си-Ай-Эс»,**  
125040, Российская Федерация,  
Москва, 3-я ул. Ямского поля, 18, 4 этаж

**T +7 (495) 937 49 19 | F +7 (495) 937 49 18**

Информация, представленная в данной статье, является результатом проведенных опытов и тестов. Вышеуказанная информация предлагается только для Вашего рассмотрения, исследования и проверки. Поскольку условия эксплуатации существенно различаются и не находятся под нашим контролем, мы не можем гарантировать результаты, которые могут быть получены при использовании нашей продукции. W. R. Grace & Co.-Conn. и ее дочерние предприятия не несут ответственности за любые повреждения или травмы, возникающие в результате неправильной установки или использования нашей продукции. VYDAC® является товарным знаком, зарегистрированным в Соединенных Штатах и / или других странах, Alltech Associates, Inc. GRACE® и SYLOID® являются товарными знаками, зарегистрированными в США и / или других странах, WR Grace & Co.-Conn, SYNTHETECH является товарным знаком W. R. Грейс & Co.-Conn. Данный список товарных знаков был составлен на основе имеющейся опубликованной информации по состоянию на дату публикации данной презентации и не может точно отражать текущее право собственности на товарный знак или статус. Alltech Associates, Inc. является дочерней компанией W. R. Грейс & Co.-Conn. Grace Materials Technologies является бизнес-сегментом W. R. Grace & Co.-Conn, в настоящее время представляющего весь ассортимент продуктов, ранее продаваемых под торговой маркой GRACE Davison.

©Copyright 2012 Grace. Все права защищены.