

## Фармацевтические ингредиенты

- Экципиенты для производства таблеток
- Порошковые смеси для производства таблеток
- Антацидные активные ингредиенты
- Адьюванты для вакцин
- Основа для фармацевтической жвачки (Health in Gum)



## Оборудование для лабораторий

- Аналитическое оборудование
- Общелабораторное оборудование
- Оборудование для анализа нефтепродуктов
- Оборудование для анализа пищевой продукции





## Откройте новые способы улучшения эффективности ОДТ с системой **Fuji F-MELT®**

**Орально диспергируемые таблетки (ОДТ)** – твердая лекарственная форма, которая содержит лекарственную субстанцию и быстро распадается без воды, попадая на язык. Лекарственное вещество высвобождается, растворяется или диспергируется в слюне и проглоченное всасывается в ЖКТ.

В директиве US FDA для ОДТ указывают 30сек (in vitro) как предпочтительное время дезинтеграции, в то время как, рекомендованное время дезинтеграции в Европейской фармакопее меньше, чем 3 мин.

ОДТ становится все более популярным благодаря своей легкости введения среди

пациентов различных групп. Хотя ОДТ были разработаны изначально для решения проблемы, связанной с глотанием традиционных твердых лекарственных форм в пациентов педиатрии и гериатрии, недавний опрос показал, что ОДТ предпочтительнее обычных таблеток. С момента своего создания в 1980-х, ОДТ один из наиболее быстро растущих сегментов индустрии оральных препаратов на сегодняшний день. Возможна еще одна причина для возникновения ОДТ– это возможность продления сроков годности продуктов с помощью запатентованной ОДТ технологии существующих АФИ.



**Л**иофилизация и прямое прессование системы эксципиентов для ОДТ – это две основные технологии, которые используют для разработки ОДТ. Для лиофилизированных лекарственных форм распад является очень быстрым, но есть ограничения. Сообщалось о том, что доза препарата должна быть меньше 400 мг для нерастворимых лекарственных средств и меньше 60 мг – для растворимых. Кроме того, эти таблетки являются хрупкими и требуют специальной упаковки и хранения. С другой стороны, прямое прессование ОДТ наполнителей, как правило, выгодно, поскольку процесс позволяет использовать обычное таблетующее оборудование и материалы. Это составляет более низкие расходы производства, по сравнению с лиофилизацией. Оптимальная твердость, время дезинтеграции и ощущение во рту – это вызов для ОДТ рецептур. В этой статье подробно рассматривается запатентованная система F-MELT® Фуджи, которая была специально предназначена для ОДТ рецептур. Примеры включают Ацетаминофен, Аспирин, витамин С и как с помощью F-MELT® можно настроить желаемую производительность.

### F-MELT® система для ОДТ

F-MELT® – это высушенный распылительной сушкой ко-процессный порошок, в котором неорганический наполнитель и разрыхлитель гомогенно диспергируют в углеводном комплексе. F-MELT® доступен в Типе С и Типе М. Как правило, тип С подходит для фармацевтических и нутрицевтических разработок, а тип М – только для фармацевтических препаратов. Тем не менее, совместимость АФИ и регулирующий статус композиции в каждой стране могут определить, какой тип F-MELT® может быть использован. Ингредиенты, которые представляют собой F-MELT® тип С и тип М, слегка отличаются и показаны в Табл. 1.

Табл. 1. Ингредиенты F-MELT в Типе С и Типе М

F-MELT в Типе С	F-MELT в Типе М
Д-маннитол	Д-маннитол
Ксилитол	Ксилитол
МКЦ	МКЦ
Кросповидон	Кросповидон
Двухосновный безводный кальций фосфат (Fujicalin)	Магний алюмометасиликат (Neusilin)

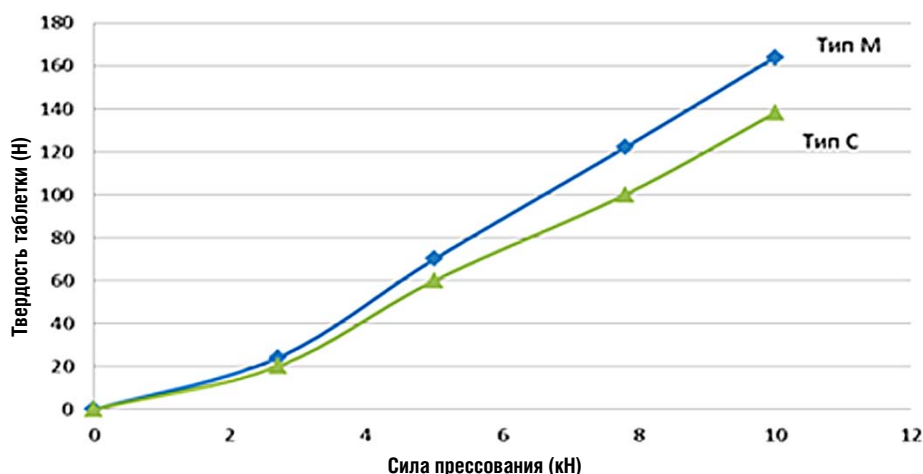


Рис. 1. F-MELT® таблетки плацебо F-Melt Тип М и F-Melt Тип С

Табл. 2. ОДТ рецептура с Ацетаминофеном и F-MELT® Тип М, Тип С \*

Ацетаминофен (%)	30	40	30	30	40	30
Тип М(%)	69,6	59,6	69,6	–	–	–
Тип С(%)	–	–	–	69,6	59,6	69,6
Лубрикант (Мг стеарат)(%)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Сила прессования (кН)	5,4-5,7	5,9-6,4	7,5-8,0	5,5-5,8	8,1-8,7	9-9,5
Твердость таблетки (Н)	36,4	30,2	59,8	31,7	36,6	49,1
Распадаемость таблеток во рту (сек)	20,2	20,8	45,5	14,6	21,5	66,5
Вкусовые ощущения	Очень хорошие					

\*Таблетка имеет вес 200 мг, 8 мм диаметр.

Благодаря своему уникальному составу F-MELT® таблетки-плацебо имеют твердость больше, чем 100Н при силе прессования менее 8кН (Рис1).

Твердость должна быть сравнима с обычными таблетками. Но добавление 30–40% Ацетаминофена или Аспирина может снизить твердость таблетки до 30–35 Н при силе прессования между 5,4–5,7 кН. При увеличении силы прессования можно добиться твердости таблетки ОДТ, распадающейся за 30 сек. (Табл. 2).

Улучшить твердость можно включением дополнительного наполнителя или изменением лубриканта (Рис. 2). Заметные улучшения в ОДТ были определены при следующих параметрах: 50 Н твердость таблетки, 30 сек дезинтеграция в полости рта, приятные ощущения во рту и менее, чем 1% хрупкость.

### Оптимизация F-MELT® ОДТ с дополнительными наполнителями

В смесь с F-MELT® дополнительно добавляют наполнители (отдельно либо в комбинации), такие как: МКЦ, КМЦ, кукурузный крахмал, гидроксипропил крахмал (ГПК), кросповидон и тальк. Например, 30–50% Ацетаминофена может быть загружено с F-MELT® и 20% МКЦ или КМЦ или ГПК для получения таблетки твердостью 45–55Н с очень хорошим ощущением во рту и временем распада менее 30 сек (Табл 3). Однако, избыточное добавление этих ингредиентов оказывает негативный эффект на органолептику, иногда приводит к «шероховатому» или «песочному» ощущению. В Табл.4 показано влияние ингредиентов на ощущение во рту при добавлении их в избытке. Как правило, дополнительные наполнители не должны превышать 20%.



Табл. 3. Ацетаминофен и Аспирин с F-MELT® Тип С \*

	Ацетаминофен			Аспирин			
	30	30	40	40	40	40	40
(содержание %)	30	30	40	40	40	40	40
Тип С (%)	49,6	64,6	34,6	49,6	39,6	49,6	39,6
Другие эксципиенты (%)	20	5	25	10	20	10	20
	КМЦ	Кросповидон	МКЦ	КМЦ	МКЦ	Кросповидон	Кукурузный крахмал
Лубрикант (магний стеарат)(%)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Сила прессования(кН)	12-13	11-12	6-7	7-8	4-5	6-7	9-10
Твердость таблетки (Н)				44,7 50,4 58,2 43,6 48,6 41,6			49,2
Время дезинтеграции в ротовой полости(сек)	24,7	21,4	21,1	21,2	30,1	19,1	22,8
Ощущения во рту	Очень хорошие	Очень хорошие	Прекрасные	Очень хорошие	Хорошие	Хорошие	Хорошие

\*Таблетка имеет вес 200 мг, 8 мм диаметр.

Табл. 4. Рекомендуемая доза дополнительных наполнителей для поддержания приятного ощущения во рту

Эксципиент	Негативное влияние при добавлении большего количества	Рекомендуемая доза
Кукурузный крахмал	Мелкий/мелкий порошок	Не более, чем 20%
Гидроксипропил крахмал	Мелкий	Не более, чем 20%
МКЦ	Песчаный	Не более, чем 20%
КМЦ	Кислый вкус	Не более, чем 20%

Табл. 7. Аскорбиновая кислота рецептура с F-MELT® Тип М \*

	30	30	40	40
Аскорбиновая кислота (%)	30	30	40	40
Тип М(%)	69,0	69,0	59,1	59,1
Тальк (%)	–	–	0,5	0,5
Лубрикант (натрия стеарил фумарат) (%)	1,0	1,0	0,4	0,4
Сила прессования (кН)	4,6–4,9	6,5–6,9	5,4–5,7	7,4–7,8
Твердость таблетки (Н)	32,6	52,4	35,3	53,1
Время дезинтеграции во рту (сек)	17,4	27,7	13,8	24,3
Ощущения во рту	Очень хорошие			

\*Таблетка имеет вес 200 мг, 8 мм диаметр

Табл. 5. Ацетаминофен рецептура с F-MELT® Тип М \*

	30	40	30	30	40	40	50
Ацетаминофен (%)	30	40	30	30	40	40	50
Тип М (%)	69,1	59,1	69,0	69,0	59,0	59,0	49,0
Тальк (%)	0,5	0,5	–	–	–	–	–
Лубрикант (натрия фумарат) (%)	0,4	0,4	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Сила прессования (кН)	6,0	9,0	4,7–5,0	6,7–7,0	5,7–6,5	8,4–9,2	7,0–8,0
Твердость таблетки (Н)	53,4	55,6	39,2	63,1	44,7	63,8	35,3
Время дезинтеграции во рту (сек)	17,0	29,2	13,3	25,1	15,3	25,8	13,1
Ощущения во рту	Очень хорошие						

\*Таблетка имеет вес 200мг, 8мм диаметр.

Табл. 6. Аскорбиновая кислота рецептура с F-MELT® Тип С \*

	30	40	40	40
Аскорбиновая кислота (%)	30	40	40	40
Тип С (%)	69,0	58,5	59,1	59,1
Тальк (%)	–	0,5	0,5	0,5
Лубрикант (натрия стеарил фумарат) (%)	1,0	1,0	0,4	0,4
Сила прессования (кН)	4,8–5,2	8,0–8,6	5,1–5,4	7,0–7,4
Твердость таблетки (Н)	30,8	49,5	32,1	45,8
Время дезинтеграции во рту (сек)	16,4	38,5	16,2	20,5
Ощущения во рту	Очень хорошие			

\*Таблетка имеет вес 200 мг, 8 мм диаметр





### Как оптимизировать ОДТ с F-MELT, выбрав правильный лубрикант

Магний стеарат является самым распространенным лубрикантом, который используется в фармацевтическом производстве для изготовления таблеток из-за его показателей безопасности и простоты использования. Натрия стеарил фумарат является универсальным лубрикантом, который обеспечивает высокую производительность в сравнении с магнием стеаратом. При этом натрия стеарил фумарат позволяет получить более твердые таблетки с улучшенными показателями времени распада. Мы обнаружили, что при замене лубриканта на натрия стеарил фумарат, с дополнительным или без дополнительного наполнителя, можно получить высококачественные ОДТ с F-MELT®. Оба типа с Ацетаминофеном (Табл. 5) и аскорбиновой кислотой показывают одинаковые показатели твердости таблеток и ощущений во рту (Табл. 6,7).

### Перспектива на будущее

С увеличением числа ОДТ, поступающих на рынок, спрос на разработку ОДТ с оптимальной твердостью, более коротким временем распада и хорошей органолептикой повышается. Тенденция повышения будет продолжаться, т.к. пациенты принимают ОДТ в качестве удобной лекарственной формы в любом месте, в любое время и без воды. Кроме того, ОДТ имеют повышенную эффективность по сравнению с обычными дозированными формами и продлевают срок годности фармацевтического продукта. В этом смысле система F-MELT в ОДТ заполняет пробелы, где другая технология может иметь ограничения. F-MELT® – дружественная к пользователю, потенциально выгодная и гибкая система эксципиентов для фармацевтического и фармацевтического применения. И, наконец, система F-MELT® может встретиться, как дезинтерант в производственной директиве US FDA даже с 50% АФИ в составе с правильно выбранным лубрикантом или добавлением другого наполнителя.

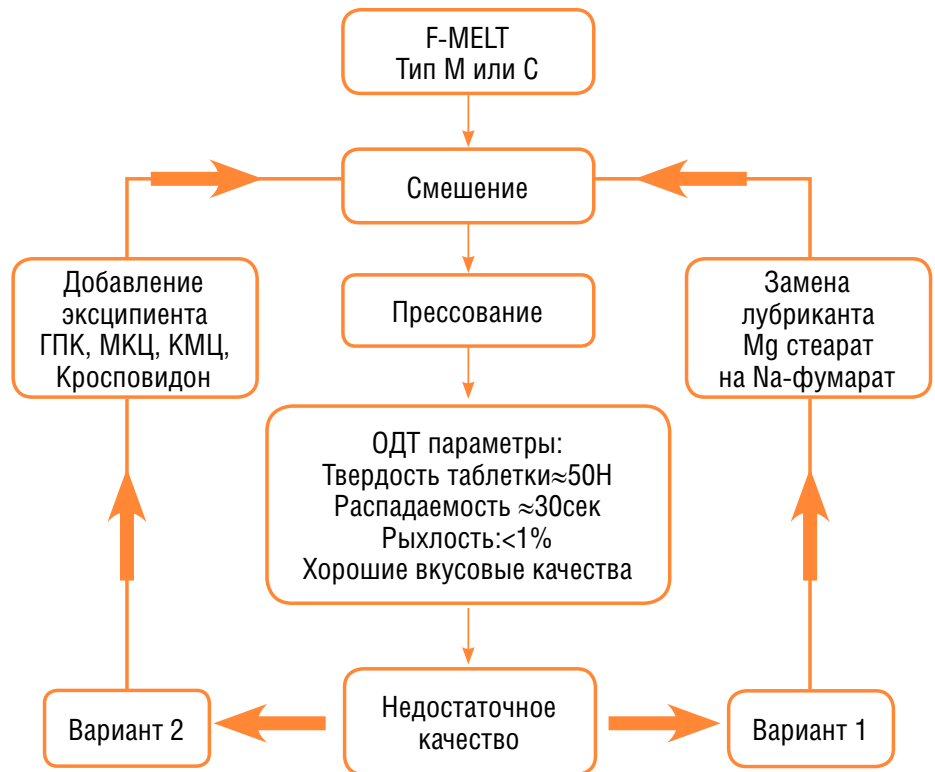


Рис. 2. Блок-схема подготовки высококачественных таблеток с F-MELT

### Рекомендации

1. FDA, Guidance for Industry, Oral Disintegrating tablets Draft Guidance (Rockville, MD, April 2007)
2. European Pharmacopoeia 6.0; July 2007, Orodispersible Tablets

### Информация о патенте

Состав для быстрораспадающейся таблетки в полости рта, запатентовано в Японии, Индии и Китае и получены патенты в США и ЕС.



### Контактная информация:

Для получения образца просим обращаться в компанию Witec, которая является эксклюзивным дистрибьютором компании Fuji Chemical в странах СНГ.

г. Москва, 117393, Россия,  
ул. Профсоюзная, 56, офис 12-21  
Деловой центр «Черри Тауэр»,  
Тел.: +7 (495) 666-56-68,  
+7 (499) 110-81-09  
E-mail: office@witec.ru; www.witec.ru

г. Одесса, 65101, Украина,  
ул. 25-ой Чапаевской Дивизии,  
6/1, офис 134  
Тел./факс: +38 (048) 777-91-73;  
+38 (048) 777-91-75  
+38 (048) 705-16-01  
E-mail: info@witec.com.ua;  
www.witec.com.ua