

# Использование Лудифлеш® в производстве перорально диспергируемых гранул ацетаминофена с помощью метода компактирования

T. Agnese<sup>1</sup>, T. Cech<sup>1</sup>, M. G. Herting<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Европейская фармацевтическая лаборатория;

<sup>2</sup>Фармацевтические ингредиенты и Сервис Европа, BASF SE, Людвигсхафен, 67056, Германия  
thorsten.cech@basf.com

## Цель исследования

Доставка активных субстанций с помощью таблеток, распадающихся в полости рта (ODTs), является современной тенденцией в фармацевтической промышленности. Соблюдение пациентами норм приема данного вида дозированной формы высоко в связи с легкостью и быстротой применения.

Лудифлеш® – связующее вещество для прямого прессования (DC), предназначенное для создания легкой рецептуры таблеток, быстро распадающихся в полости рта [1].

Интересно, что гранулы, упакованные в саше, демонстрируют соответствие соблюдения режима терапии, как и таблетки. Целью этой работы стало изучение удобства применения Лудифлеш® для получения гранул, содержащих ацетаминофен, методом компактирования на валках.

## Материалы и методы

### Материалы

Порошок ацетаминофена использовался в качестве активной субстанции (Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel, Германия).

Лудифлеш® [состоящий из маннитола (90 %), Колликут® SR 30 D (5% твердых частиц), Коллидон® CL-SF (5 %)] и Коллидон® CL-SF, производства BASF SE, Людвигсхафен, Германия использовали как вспомогательные вещества.

Дополнительно добавили Сукралозу (Splenda®, McNeil Nutritionals, Ft. Washington PA, США) и клубничный наполнитель

Таблица 1. Рецептуры и их количества (мг)

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Ацетаминофен	500.0	500.0	500.0	500.0
Лудифлеш®	716.2	653.7	591.2	528.7
Коллидон® CL-SF	–	62.5	125.0	187.5
Сукралоза	18.8	18.8	18.8	18.8
Клубничный наполнитель	15.0	15.0	15.0	15.0
Общий вес	1,250.0	1,250.0	1,250.0	1,250.0

(Symrise AG, Holzminden, Германия).

### Рецептуры

Тестируемые рецептуры приведены в табл. 1.

### Методы

Рецептура содержит высокую дозировку плохо прессуемого ацетаминофена (40 %). Дополнительно в рецептуру гранул включили подсластитель сукралозу и вспомогательное вещество для прямого прессования Лудифлеш®. Количество дополнительного дезинтегранта для гранул Коллидон® CL-SF варьировалось для изучения его влияния на распределение частиц по размеру и прочность гранул. Все наполнители пропускали через валковый компактор с применением определенной силы сжатия: 6, 9, 12, 15 и 18 кН / см.

Валковый компактор Mini-Pactor® (Gerteis, Jona, Швейцария) использовали с параметрами, указанными в табл. 2.

### Распределение частиц по размеру

Испытание проводили с помощью сита башенного типа Retsch AS 200 (Retsch GmbH, Haan, Германия) с использованием сит в диапазоне от 90 до 1400 мкм (согласно Европейской Фармакопее) при-

Таблица 2. Параметры валкового компактора

Валки	
Ведущий, ведомый	Гладкий, гладкий
Диаметр, ширина	250 mm, 25 mm
Скорость	1 rpm
Гранулятор	
Тип ротора	Ведущий
Скорость вращения CW, CCW	30 rpm, 40 rpm
Угол CW, CCW	180°, 160°
Ширина сетки, сита	1.5 mm, 1.5 mm
Шнековый разрыхлитель порошка	
Тип	Поперечный
Скорость	11 rpm

меня амплитуду 1,5 мм / 'r' в течение 15 минут.

### Сыпучесть

Для определения остаточных мелких частиц (не агломерированных) и сыпучести гранул использовали воздушоструйное сито LPS 200 (RHEWUM GmbH, Remscheid, Германия) с размером отверстий сита 125 мкм [2].

### Результаты и обсуждение

Независимо от количества Коллидон® CL-SF в составе порошка ком-

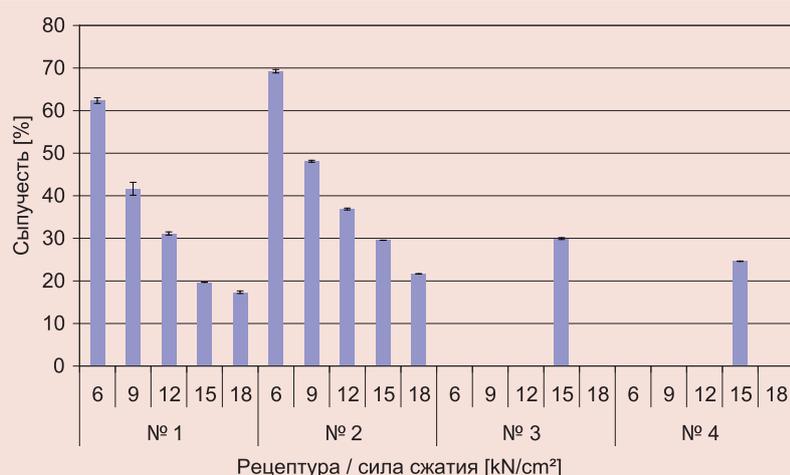


Рис. 1. Сыпучесть гранул после 15 мин. тестирования (знач. ±s; n=2)

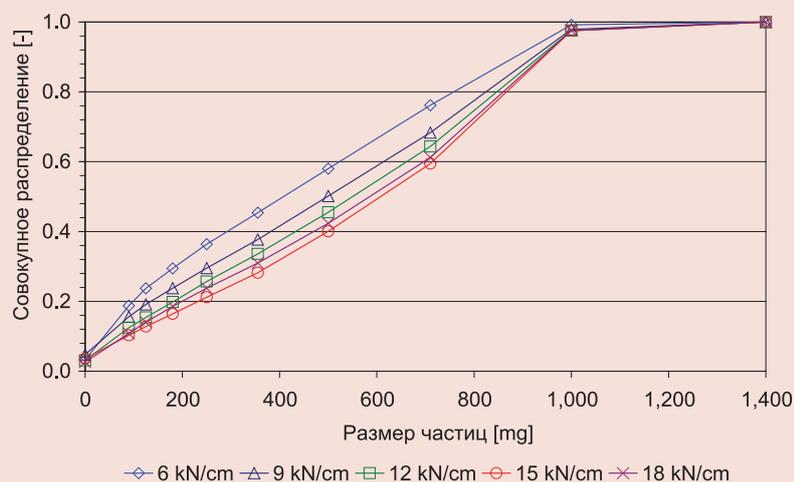


Рис. 2. Совокупное распределение частиц по размерам рецептуры № 1 в зависимости от силы сжатия

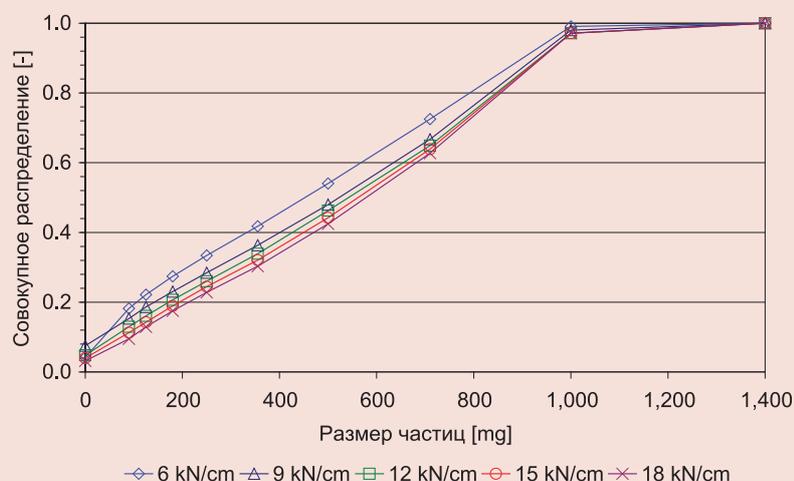


Рис. 3. Совокупное распределение частиц по размерам рецептуры № 2 в зависимости от силы сжатия

пактирование Лудифлеш® может быть проведено без каких-либо проблем. На прочность гранул существенно может повлиять сила сжатия (рис. 1), при этом, чем выше сила сжатия, тем прочнее гранулы.

Сравнив данные, было установлено, что добавление Коллидон® CL-SF при силе сжатия 15 кН привело к получению более прочных гранул, определяемых по снижению сыпучести (рис. 1).

Кроме того, добавление дополнительно к гранулам дезинтегранта также влияет на распределение частиц по размерам. Чем больше Коллидон® CL-SF было добавлено к рецептуре, тем крупнее были полученные гранулы (рис. 2–5). Кроме того, разница в распределении частиц по размерам может быть уменьшена для рецептуры № 1 при различной силе прессования (рис. 2). Зависимость распределения частиц по размерам от силы сжатия может заметно снизиться, если Коллидон® CL-SF присутствует в рецептуре, и применяется удельная сила сжатия не менее 9 кН/см.

Несмотря на положительное влияние Коллидон® CL-SF на физические характеристики гранул, его количество в рецептуре должно быть подобрано с осторожностью. Если содержание было слишком высоким, появлялись неприятные ощущения во рту. Это было связано с тем, что большое количество слюны абсорбировалось этим нерастворимым наполнителем.

После компактирования на валках можно для удобства отделить мелкую фракцию от крупных частиц. Мелкие частицы могут быть собраны в накопитель, чтобы повторно использоваться для грануляции. Однако в данном исследовании для всех гранул установлена явная зависимость содержания лекарства от размера частиц (рис. 6). Во время процесса это может привести к изменению содержания лекарства в гранулах.

### Заключение

Эксперименты показали, что орально диспергируемые гранулы могут быть легко получены в валковом компакторе с помощью Лудифлеш® или его комбинации с Коллидон® CL-SF.

Можно установить четкую зависимость между прочностью гра-

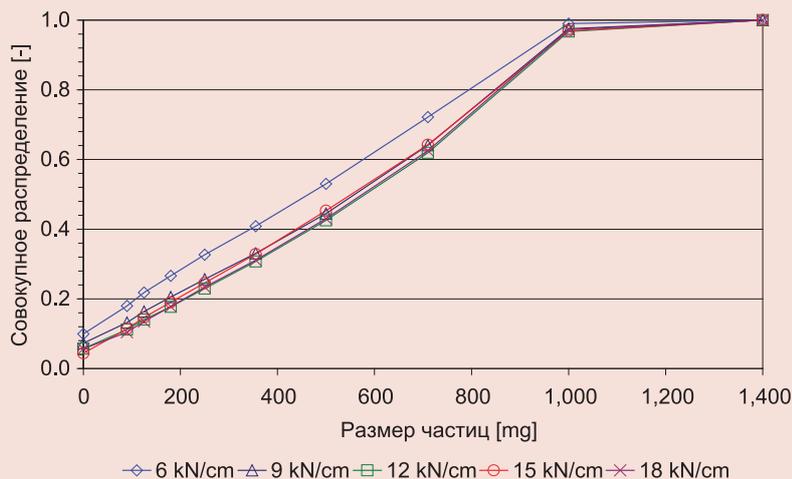


Рис. 4. Совокупное распределение частиц по размерам рецептуры № 3 в зависимости от силы сжатия

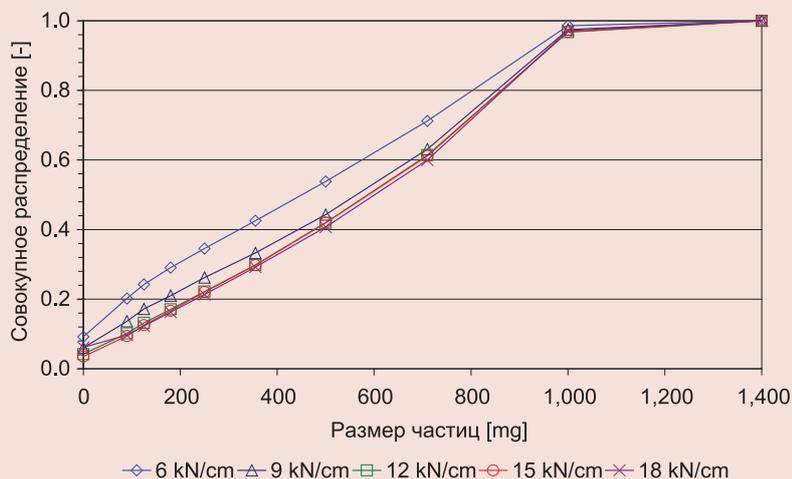


Рис. 5. Совокупное распределение частиц по размерам рецептуры № 4 в зависимости от силы сжатия

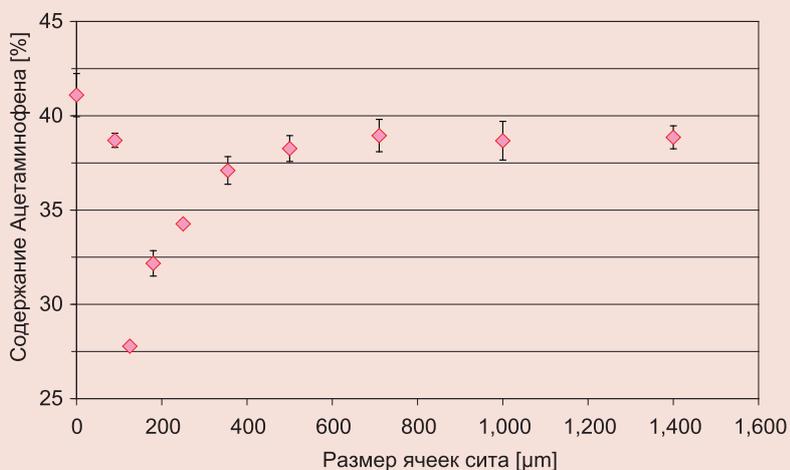


Рис. 6. Содержание однородных фракций в ситах с различным размером ячеек, рецептура № 1, сила сжатия 12 кН / см (среднее ±s; n=2).

нул и распределением частиц по размеру в зависимости от силы сжатия. С другой стороны, добавление Коллидон® CL-SF вызывает меньшую зависимость распределение частиц по размеру от приложенной силы. Кроме того, количество мелких частиц может быть снижено. Однако слишком большое количество Коллидон® CL-SF может вызвать неприятные ощущения во рту из-за абсорбирования значительного количества слюны. ■

**Ссылки:**

- [1] Kruse, S., Gebert, S., Meyer-Böhm, K., Maschke, A., Kolter, K.; Compression Characterization and lubricant sensitivity of orally disintegrating tablets based on Ludiflash®; **2008**; BASF SE, Ludwigshafen, Germany.
- [2] Agnese, T., Mittwollen, J.-P., Kolter, K., Herting, M.G.; An Innovative Method to Determine the Strength of Granules; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 16 – 20, **2008**; Atlanta, Georgia, U.S.A.



**Контактная информация:**

**Представительство «БАСФ» в России и СНГ**

РФ, 119017, г. Москва, Кадашевская наб., 14/3.  
Тел.: +7 (495) 231-71-09,  
факс: +7 (495) 231-71-08.  
irina.potanina@basf.com  
www.pharma-ingredients.basf.com  
www.basf.ru

**Дистрибьютор на территории Украины ООО «ТК Аврора»**

Украина, 04112, г. Киев, ул. Дегтяревская, 62  
Тел.: +380 (44) 594-87-77,  
факс: +380 (44) 594-88-77.  
sales@tc-aurora.com  
www.exipients.com.ua

