

# Быстрая дезинтеграция – задача при разработке рецептур

**Доктор Тобиас Хесс,**  
руководитель R&D центра JRS Pharma,  
D-73494, Германия, Розенберг, Хольцмюлле 1

**Антон Морозов,**  
руководитель направления «Фармацевтика»  
ООО «Реттенмайер Рус» (филиал концерна JRS Pharma)

## Введение

Дезинтеграция – это процесс распада таблеток / гранул в водной среде, во время которого происходит высвобождение активного вещества для растворения. Вспомогательное дезинтегрирующее вещество, добавляемое в порошковую смесь для прямого прессования или капсулирования, называется «дезинтегрант».

Исторически для улучшения дезинтеграции таблеток использовались такие компоненты, как крахмалы, альгинаты, ионообменные смолы, пектины и т.д. Для достижения желаемых результатов требовалось большое количество этих компонентов. Дальнейшее развитие привело к появлению компонентов с отличными дезинтеграционными свойствами. Эти новые дезинтегранты часто называют «супердезинтегранты».

Все супердезинтегранты состоят из сшитых полимерных цепочек, химически модифицированных для достижения оптимальной дезинтеграции.

На рис. 1 представлена молекулярная структура VIVASOL (кроскармеллоза натрия) производства JRS Pharma. Полимер состоит из цепочек глюкозы. Как видно на рисунке с правой стороны, для сшивания цепочек глюкозы введена гликолятная группа.

## Механизмы, влияющие на дезинтеграцию

Механизмы дезинтеграции являются комплексными процессами. Они зависят от свойств матрицы таблетки, включая свойства АФИ.

Основными механизмами дезинтеграции являются **капиллярный эффект** и **эффект набухания**.

### Капиллярный эффект

Благодаря капиллярному эффекту вода накапливается внутри матрицы таблетки, разрывая связи между частицами матрицы и способствуя распаду таблеток. Супердезинтегранты, такие как VIVASOL от JRS Pharma, – это вещества на основе целлюлозы с оптимальной функциональностью и волокнистой природой. Они быстро впитывают воду в структуру таблетки. VIVASOL – это кроскармеллоза натрия.

Рис. 2 иллюстрирует капиллярный эффект. Вода транспортируется в матрицу таблетки волокнистым дезинтегрантом. Под электронным микроскопом видны волокнистые частицы VIVASOL от JRS Pharma, которые воздействуют как капилляры и очень быстро транспортируют воду (рис. 3).

Капиллярные дезинтегранты используются во всех рецептурах, в которых большинство ингредиентов растворимы в воде. Транспортируя воду в матрицу таблет-

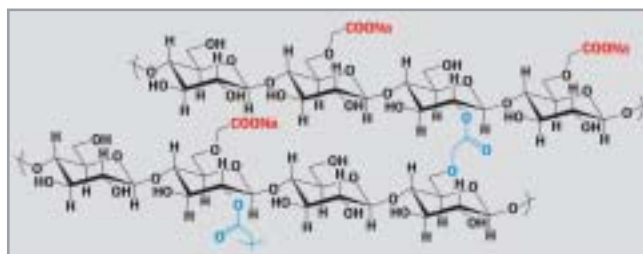


Рис. 1. Молекулярная структура VIVASOL (кроскармеллоза натрия) производства JRS Pharma

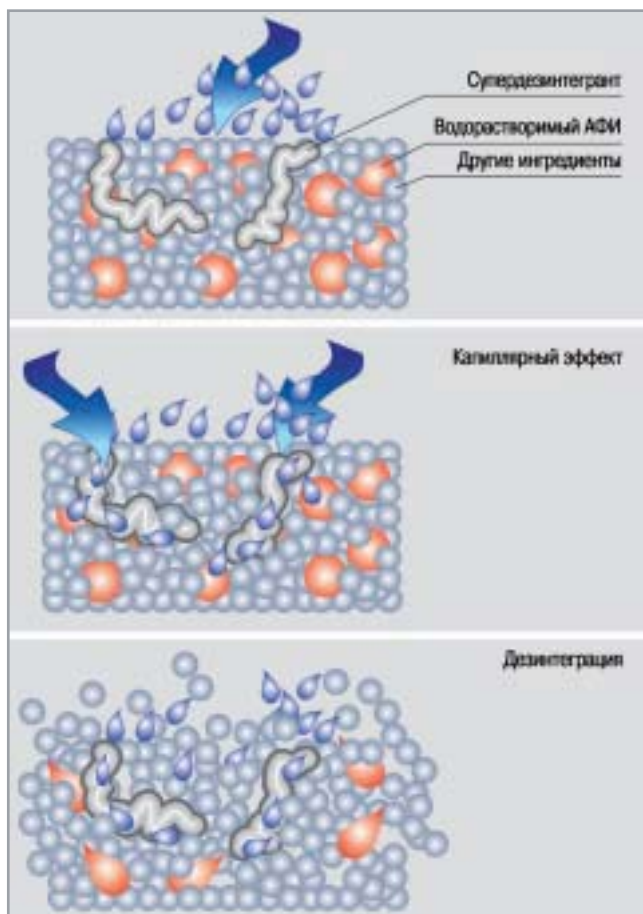


Рис. 2. Механизм дезинтеграции VIVASOL производства JRS Pharma

ки, дезинтегрант растворяет все растворимые частицы, что приводит к стремительной дезинтеграции таблетки.

### Эффект набухания

Дезинтегранты набухающего типа быстро поглощают влагу и стремительно увеличивают объем. При этом заполня-

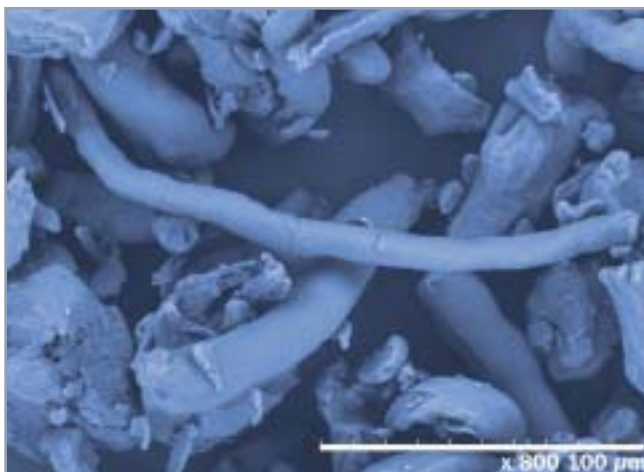


Рис. 3. VIVASOL (кроскармеллоза натрия) от JRS Pharma под электронным микроскопом

ется пространство между частицами матрицы и частицами супердезинтегранта. Супердезинтегрант механически воздействует на частицы матрицы, в результате чего возникает так называемая дезинтегрирующая сила.

Широко известные супердезинтегранты с эффектом набухания – это EXPLOTAB и VIVASTAR производства JRS Pharma. Оба продукта представляют собой натрия гликолят крахмала.

Натрия гликолят крахмала производят из картофельного крахмала. Даже после химической реакции сшивания можно наблюдать типичную форму картофельного крахмала.

### Супердезинтегранты в прямом прессовании

Все супердезинтегранты демонстрируют наилучший эффект в таблетках при прямом прессовании. При влажном гранулировании супердезинтегранты поглощают влагу, а затем их высушивают. В процессе гранулирования вещество набухает до определенной степени, после чего небольшой процент способности к набуханию теряется. При прямом прессовании не происходит потери способности к набуханию во время процесса производства.

Растворимость всей матрицы таблетки в воде имеет большое значение для рецептур прямого прессования, включая растворимость АФИ.

Для прямого прессования подходят все типы супердезинтегрантов, а именно:

VIVASOL (кроскармеллоза натрия) и EXPLOTAB или VIVASTAR (натрия гликолят крахмала) производства JRS Pharma.

При сухом гранулировании, например в пресс-грануляторе, также можно использовать все дезинтегранты. Дезинтегрант смешивается с другими компонентами рецептуры. В данном случае потери функциональности не происходит.

Необходимо добиваться подходящей твердости таблеток. Если таблетка слишком твердая, то время дезинтеграции будет неудовлетворительным. Но дело не только в твердости, большое влияние также оказывает пористость матрицы таблетки. Чем более пористой

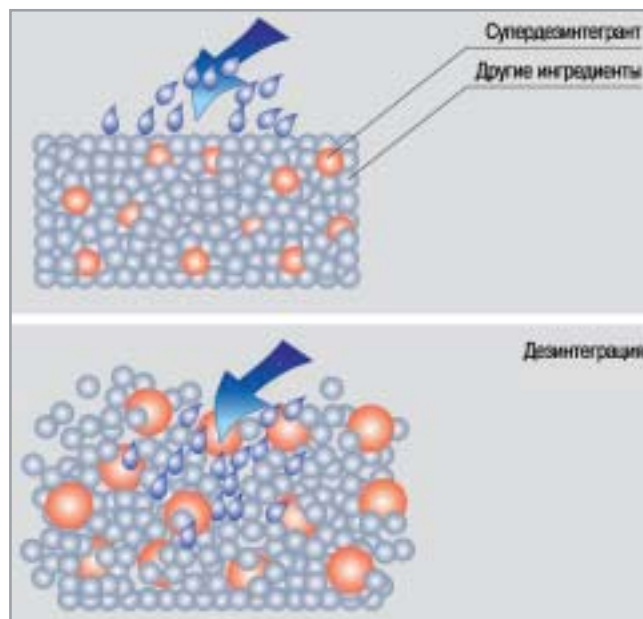


Рис. 4 иллюстрирует эффект набухания. Дезинтегрант в матрице таблетки становится влажным и начинает набухать. Сила набухания разрушает таблетку. При набухании натрия гликолят крахмала увеличивает свой объем почти в 100 раз, достигая в результате оптимальных дезинтеграционных свойств

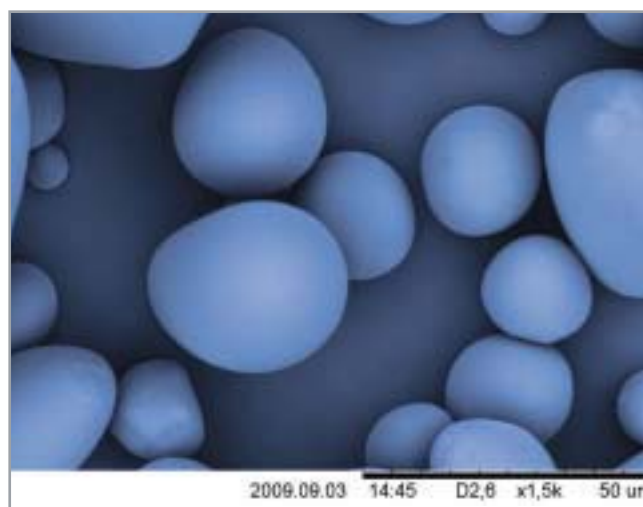


Рис. 5. Частицы VIVASTAR (натрия гликолят крахмала) под микроскопом

является матрица таблетки, тем лучше проникает вода и быстрее происходит дезинтеграция.

### Когда какой дезинтегрант использовать?

Как описано выше, растворимость матрицы таблетки в воде является основным фактором при выборе правильного дезинтегранта. Для таблеток с нерастворимой в воде матрицей необходим набухающий дезинтегрант, для водорастворимых матриц – капиллярный дезинтегрант.

Как можно заметить, все ингредиенты данной таблеточной матрицы нерастворимы в воде. В данном

случае использование капиллярного дезинтегранта нецелесообразно, поскольку в матрице нет ничего, что можно было бы растворить. Для такой матрицы необходим набухающий дезинтегрант, например EXPLOTAB (натрия гликолят крахмала).

Метформин очень хорошо растворяется в воде, поэтому в данном случае необходимо использовать дезинтегрант капиллярного типа. Дезинтегрант по капиллярам транспортирует в таблетку воду и растворяет метформин, что способствует быстрой дезинтеграции таблетки.

## Выводы

Перед использованием дезинтегранта необходимо проверить, растворяется ли в воде матрица таблетки. В случае, если матрица таблетки не растворяется в воде, следует использовать набухающий де-

| Пример для таблетки с нерастворимой в воде матрицей: |        |
|--|--------|
| Парацетамол  | 200 мг |
| VIVAPUR 101 (микрокристаллическая целлюлоза)         | 130 мг |
| EMCOMPRESS (двухосновный фосфат кальция)             | 56 мг  |
| EXPLOTAB (натрия гликолят крахмала)                  | 10 мг  |
| PRUV (натрия стеарил фумарат)                        | 4 мг   |

| Пример для растворимой в воде матрицы:                            |        |
|---|--------|
| Метформина гидрохлорид  | 800 мг |
| PROSOLV SMCC 50 (силикатированная микрокристаллическая целлюлоза) | 369 мг |
| VIVASOL (кроскармеллоза натрия)                                   | 25 мг  |
| PRUV (натрия стеарил фумарат)                                     | 6 мг   |

интегрант. Если матрица растворяется в воде, то лучшим выбором станет дезинтегрант с капиллярным эффектом. ■

## Контактная информация:

**ООО «Реттенмайер Рус»**  
РФ, 115280, г. Москва,  
ул. Ленинская Слобода, д. 19, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 276-06-40  
Факс: +7 (495) 276-06-41  
info@rettenmaier.ru  
www.retttenmaier.ru  
www.jrspharma.com

ООО РЕТТЕНМАЙЕР РУС



Природные  
волокна  
Chem. company JRS

наглядно  
**Примеры наилучших практик**  
профессионально

Профессионально  
**Профессиональ**  
**Примеры наилучших практик**  
Примеры наилучших практик  
Наглядно

Если валидация кажется безумием,  
скорее познакомьтесь с опытом  
**международных фармацевтических компаний**  
и регуляторных органов ЕС/США

Книга предназначена для разработчиков лекарственных средств, аналитиков Отдела контроля качества, менеджеров по регистрации, представителей регуляторных органов в сфере обращения лекарственных средств, а также для преподавателей и студентов высших учебных заведений

Издатель: Группа компаний ВИАЛЕК

**В продаже  
1 октября  
2013 года**

[www.vialek.ru](http://www.vialek.ru)