



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей вспомогательных веществ для фармацевтического производства. Более 15 лет мы представляем на фармацевтических рынках России и стран СНГ лидеров отрасли. Наша продуктовая линейка насчитывает более 30 наименований, среди которых лактоза, МКЦ, крахмалы, коллоидные силики, тальк, минеральные соли, диоксид титана, продукты на основе силиконов и многое другое. Хорошее знание рынка, его тенденций и потребностей, многолетний опыт работы и собственные научные разработки позволяют нам предлагать лучшие комплексные решения для фармацевтического производства, что обеспечивает нам устойчивую позицию лидера на рынке вспомогательных веществ. Мы бы хотели представить Вашему вниманию статью специалиста компании DFE pharma, крупнейшего в мире производителя супердезинтегрантов.

PRIMOJEL®: ПУТЬ К ТОРГОВОЙ МАРКЕ, КОТОРОЙ ДОВЕРЯЮТ



■ **Д-р Ранджита Шегокар**

специалист по применению продукции DFE Pharma,
Клеверштрассе 187,
47574 Гох, Германия

Primojel® (натриевая соль гликолята крахмала типа А) (ГКNa) – натриевая соль перекрестно-сшитого карбоксиметилированного крахмала (картофельного), который широко используется в качестве супердезинтегранта в твердых пероральных лекарственных формах (рис. 1). Primojel® – мощный супердезинтегрант, широко используемый в твердых лекарственных формах. Типичные характеристики Primojel® перечислены в таблице 1.

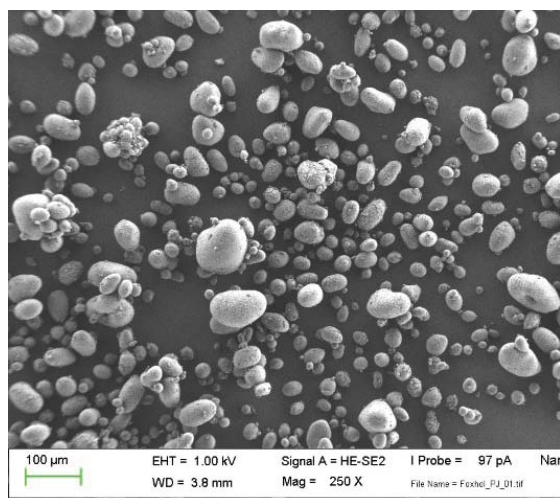


Рисунок 1. Сканирующая электронная микрофотография Primojel®



Primojel®

- > DFE Pharma's brand name for sodium starch glycolate (type A)
- > Produced in our dedicated pharmaceutical plant in Foxhol, the Netherlands

1965

Production started at the Koninklijke Scholten Honig N.V. (KSH)

1970

Commercialisation in the USA through exclusive distributor

1977

U.S.A. Drug Master file submitted

1978

Avebe acquires production facility from KSH

1985

Registration of trademark Primojel®

2003

Superdisintegrants business and factory acquired from AVEBE

The pursuit of excipient excellence

ХАРАКТЕРИСТИКИ PRIMOJEL®

Таблица 1: Типичные характеристики Primojel®

Показатель	Значение
Соответствие	USP/NF, Ph Eur., JP
Средний размер частиц	35 мкм
pH	5.5 - 7.5
Химически связанный натрий	2.8 - 4.2 %
Гликолят натрия	не более 2.0 %
Общее содержание аэробных микроорганизмов*	< 100 КОЕ/г
Общее содержание дрожжевых и плесневых грибков*	< 50 КОЕ/г

*Микробиологические требования у компании DFE Pharma значительно жестче, чем у других производителей ГКNa

ХИМИЯ

Существует несколько путей синтеза ГКNa. Синтез Primojel® начинается с введения фосфатных перекрестных сшивок между цепями полимера; для этого используется реагент, одобренный Управлением по контролю качества продуктов и лекарств США (FDA). На втором этапе вводятся карбоксиметильные группы натрия. В конце синтеза смесь нейтрализуют, удаляют путем отмывки избытка хлорида натрия, образовавшегося на стадии карбоксиметилирования, продукцию сушат, просеивают и упаковывают (рис. 3)

Primojel® может захватывать воду в количестве, более чем в 20 раз превышающем собственный вес. Быстрое проникновение воды в таблетку и мощное набухание приводят к быстрому разрушению таблетки. Primojel® как супердезинтегрант эффективен при использовании интрагранулярно, экстрагранулярно, так и 50:50. Обладая 50-летним опытом производства и пониманием рынка, мы как никогда готовы помочь нашим клиентам решить их технологические проблемы. В 2015 г. DFE Pharma празднует 50-ю годовщину (золотой юбилей!) создания Primojel®. Эта годовщина является отличным поводом оглянуться на достижения торговой марки и показать возможности применения Primojel®, как супердезинтегранта для твердых пероральных лекарственных форм.

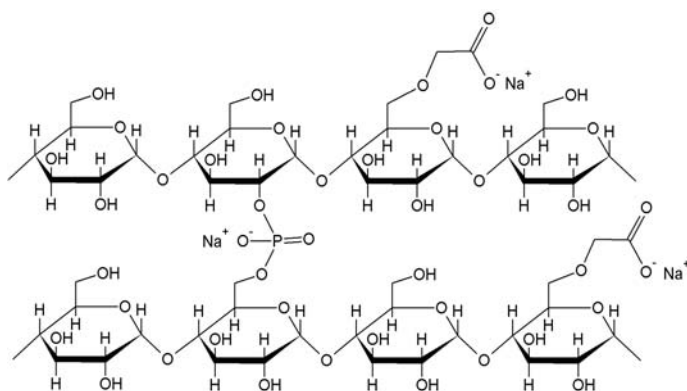


Рисунок 2. Фрагмент структуры Primojel®

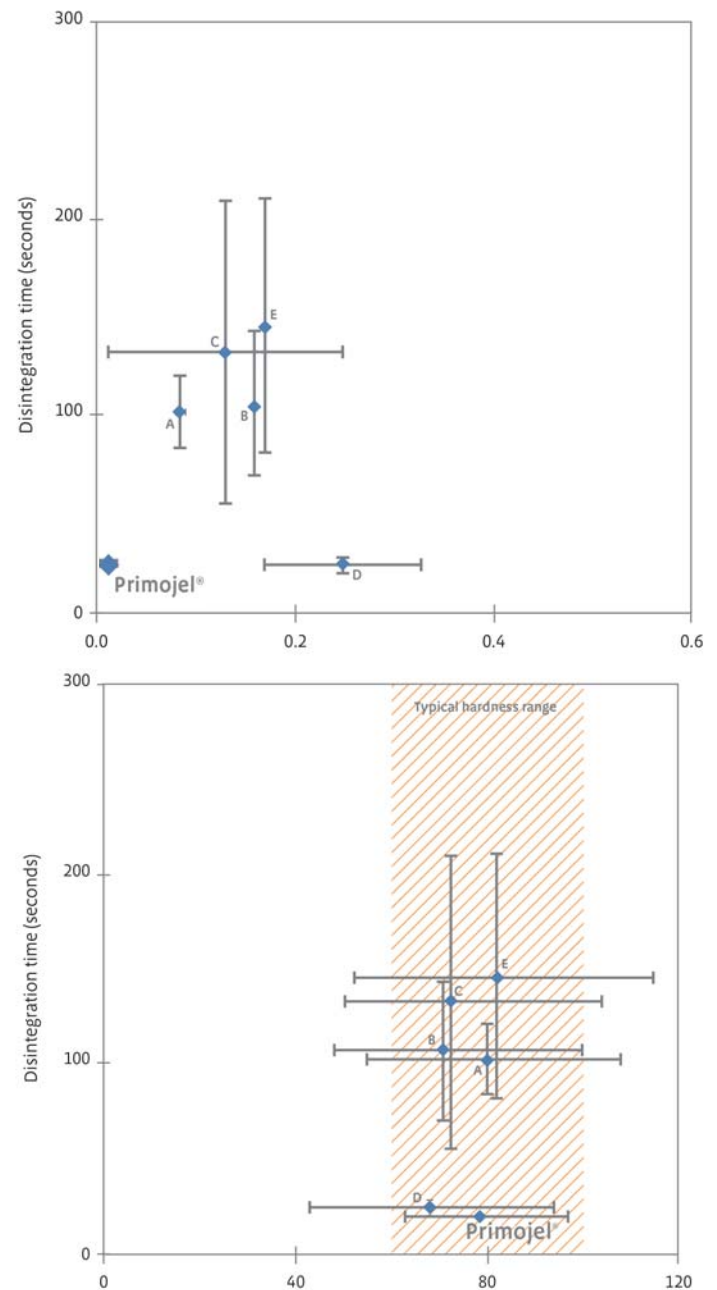


Рисунок 3. Сверху: Зависимость времени дезинтеграции от твердости таблеток (слева), произведенных с разными ГКNa. Снизу: зависимость времени дезинтеграции от хрупкости (в %). Отрезки показывают диапазоны (минимум-максимум) твердости (n=20) и диапазоны времени дезинтеграции и хрупкости при минимальном и максимальном значениях ГКNa, использовавшиеся в качестве веществ сравнения, обозначены буквами А-Е. По оси Y: время разрушения (секунды), по оси X: справа - твердость таблеток (Ньютоны), слева – хрупкость (%).

ВСЕ ЛИ ГКNa ОДИНАКОВЫ?

Не все торговые марки ГКNa одинаковы, различие технологии производства ведет к различию технических характеристик продукции. Чтобы помочь разработчикам рецептур выбрать правильный сорт, мы отобрали на рынке 6 разных марок ГКNa и оценили их функциональные свойства. Для этого исследования в качестве модельного препарата использовали Альпрозолам таблетки с низким содержанием АФИ (1 мг/таб). Рецептuru включала 2% (по весу) ГКNa, высушенную распылением лактозу моногидрат (SuperTab® 14SD), микрокристаллическую целлюлозу (Pharmacel® 102) и стеарат магния.

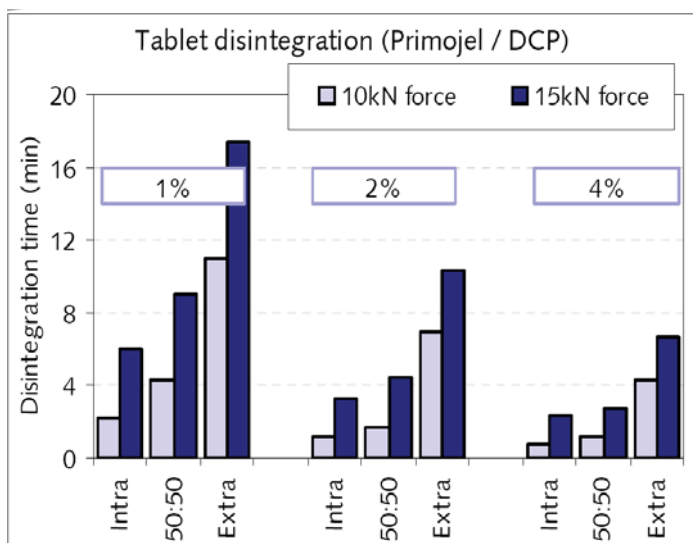
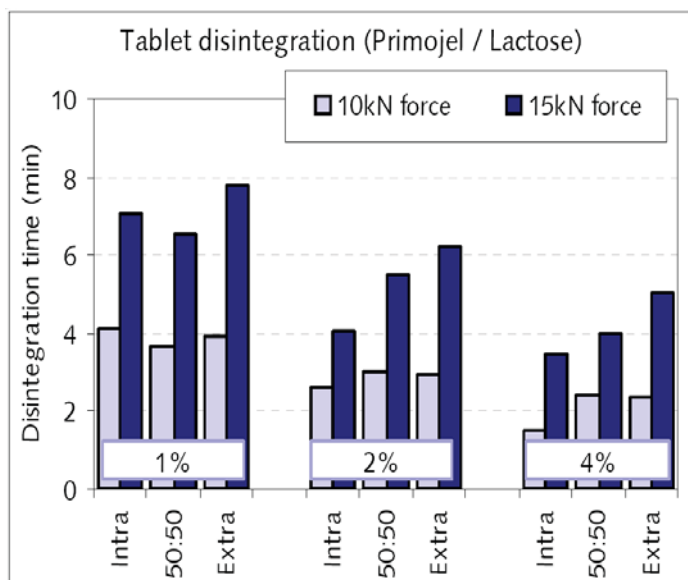


Рисунок 4: Время дезинтеграции таблеток на основе лактозы (сверху) или дикальция фосфата (снизу), произведенных с добавлением Primojel® 1-4% (по весу) интрагранулярно, экстрагранулярно или 50:50 (split).

Смесь подвергали прямому прессованию на роторном таблетующем прессе с использованием поршня 9x4,5 мм для таблеток стандартной овальной формы (объем партии 10 000 таблеток). Даже при одинаковой твердости таблеток наблюдалось четкое различие времени разрушения; наиболее быстрая дезинтеграция достигалась при использовании Primojel® и вещества сравнения D. Примечательно, что различие времени дезинтеграции прямо не коррелировало с хрупкостью таблеток (рис. 3). Это различие функциональных свойств не объясняется свойствами смеси и связано с использованием того или иного ГКНа (1).

ГКНа являются подходящими дезинтегрантами для разработки быстрораспадающихся таблеток. Быстрое разрушение объясняется мощным набуханием из-за быстрого захвата воды и приводит к ускоренному высвобождению активного вещества. В данном исследовании показано, что выбор вспомогательного вещества существенно влияет на показатели разрушения конечного препарата.

КАК ПРИМЕНЯТЬ PRIMOJEL® ПРИ ВЛАЖНОЙ ГРАНУЛЯЦИИ?

Primojel® ввели в состав препарата Диклофенак натрия 250 мг, производимого по методу влажной грануляции, в составе использовались растворимые (лактоза, Pharmatose® 200M) или нерастворимые (дикальция фосфат) наполнители. В качестве связующего использовали повидон K25 (2).

Сочетание выбора наполнителя (который составляет большую часть данных таблеток) и места добавления дезинтегранта может существенно влиять на характеристики разрушения и растворения таблеток. В таблетках, содержащих большое количество нерастворимого фосфата кальция и дезинтегрант, введенный только экстрагранулярно, разрушение и растворение таблеток было неприемлемо медленным. Увеличение количества дезинтегранта, введенного экстрагранулярно, влияет на скорость разрушения и растворения, но добавление хотя бы 50% дезинтегранта в гранулы (интрагранулярно) оказывает значительно более сильное действие. В таблетках на основе растворимой лактозы локализация дезинтегранта не оказывала явного влияния на разрушение и растворение таблеток Диклофенака натрия. По-видимому, в этом случае влажная грануляция не влияла на способность Primojel® ускорять разрушение таблеток и растворение активного вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГКНа – супердезинтегрант, имеющий наиболее долгую историю применения и хорошо изученные функциональные свойства. Быстрый захват воды сопровождается большой силой набухания, которая обеспечивает быстрое разрушение. Это идеальный супердезинтегрант как для прямого прессования, так и для влажной грануляции. Primojel® имеет срок годности 5 лет и, по сравнению с другими ГКНа, обеспечивает более быстрое разрушение таблеток. Для достижения оптимальных характеристик компания DFE Pharma рекомендует использовать Primojel® в концентрациях 2-6% (по весу) как для влажной грануляции, так и прямого прессования. Для влажной грануляции рекомендуется метод введения 50:50 (интра- и экстрагранулярно). По техническим вопросам, касающимся рецептур, обращайтесь пожалуйста к нашему дистрибьютору: ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» (+7 (499) 372-13-23, pharmvilar@pharmvilar.ru).

ЛИТЕРАТУРА

1. Shegokar R., et.al., Development and Characterization of Fast Disintegrating Tablets containing Low Dose Model Drug, Abstract M1251, American Association of pharmaceutical scientists Annual meeting and exposition, 2013.
2. DFE Pharma Technical paper, Use of Primojel® and Primellose® in wet granulation, www.dfepharma.com/knowledgebase

Продукцию компании DFE Pharma можно приобрести у эксклюзивного дистрибьютора – компании ЗАО «ФПК ФармВИЛАР».



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР», 117216, Москва, ул.Грина, 7 (ВИЛАР)
Тел./факс: (499) 372-13-23; (495) 712-10-81; 712-05-81; 388-57-18