

Сочетание Ибупрофена DC 85 W для прямого прессования с разными типами кофеина и исследование влияния размера частиц на технологичность и однородность состава

Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Верена Гайзелхарт²

¹Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, Людвигсхафен, BASF SE (Германия).

²Отдел технической поддержки стран Европы, Pharma Solutions, BASF SE, Лампертхайм (Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Ибупрофен является весьма сложным веществом для процесса прямого прессования. Низкая температура плавления и неблагоприятная форма частиц приводят к возникновению многочисленных проблем (например, налипания) в процессе таблетирования. Однако существует предварительно обработанный Ибупрофен DC 85 W, позволяющий значительно улучшить технологичность процесса его производства.

В лекарственных препаратах от простуды, отпускаемых без рецепта, зачастую содержится несколько активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), способствующих уменьшению выраженности различных симптомов. Поскольку по крайней мере один из компонентов проявляет обезболивающий эффект (например, ибупрофен), остальные потенциально активные вещества, как правило, содержатся в значительно более низкой дозе, что неизбежно приводит к риску неоднородности.

Цель данного исследования – изучить влияние размера частиц кофеина (смешиваемого с Ибупрофеном DC 85 W) на технологичность смеси для таблетирования и однородность содержания производимых таблеток.

Материалы и методы

Ибупрофен DC 85 W (BASF) является предварительно разработанным гранулированным материалом для прямого прессования. В его состав входят связующее (микрористаллическая целлюлоза) и дезинтегрант (натрия кроскармеллоза). Для процесса прямого прессования данного материала необходимо добавить только определенное количество стандартного лубриканта (например, магния стеарата или стеариновой кислоты). В качестве одного из вариантов можно использовать внешнюю лубрикацию для переведения Ибупрофена DC 85 W в готовую к применению смесь для таблетирования.

Указанный продукт был специально разработан для упрощения

Ибупрофен DC 85 W

Готовый к использованию тип ибупрофена для достижения более высокой эффективности

- Нелипкий ибупрофен для прямого прессования
- Обеспечивает высокую скорость прессования и экономичность производства
- Готовая к использованию рецептура
- Делает возможным увеличение содержания ЛС

Наше сервисное предложение

Мы проводим тщательную экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм. Сочетание нашего обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет заказчикам создавать уникальные рецептуры с добавленной стоимостью.

Больше информации – на сайте www.pharma.basf.com
Для получения образцов обращайтесь по адресу: pharma-solutions-rus@basf.com



Рис. 1. Изображение РЭМ Ибупрофена DC 85 W (вторичная электронная эмиссия, 5 кВ, 12 нмРт)

производства таблеток ибупрофена и устранения проблемы его неизбежного прилипания (вызванного низкой температурой плавления) путем покрытия гранул оболочкой из наночастиц коллоидного кремния диоксида (рис. 1) [1].

Ибупрофен DC 85 W смешивали с тремя разными типами кофе-

ина безводного: мелким порошком, гранулами 0,2/0,5 и гранулами 0,5/1,0 (все – Siegfried), значительно отличающимися по размеру частиц (табл. 2). Добавляемые количества рассчитывали в целях получения таблеток, содержащих 400 мг ибупрофена и 25 мг кофеина.

Смесь для таблетирования готовили в барабанном смесителе (Turbula® T2C). Кофеин и Ибупрофен DC 85 W смешивали в течение 8 мин, после чего добавляли 0,5 % магния стеарата (Bärlocher) и перемешивали еще 2 мин. Перед смешиванием все компоненты просеивали через сито (гранулы – через сито с ячейкой размером 2,0 мм, порошки – 0,8 мм).

Таблетирование проводили на однопуансонном эксцентрическом прессе Korsch XP 1, оснащенный плоскоцилиндрическими пуансонами с фасеткой диаметром 12,0 мм. Усилия прессования составили 4, 7, 10 и 15 кН (от 33 до 133 МПа) при скорости прессования 15 таблеток в 1 мин.

Образцы таблеток каждой рецептуры, полученные при каждом усилии прессования, анализировали с точки зрения высоты, диаметра и прочности на раздавливание. Полученные результаты затем использовали для оценки свойств таблетирования различных продуктов путем построения следующих графиков [2 – 4]:

- График уплотняемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток [Н/мм²] в зависимости от давления прессования [МПа].
- График прессуемости, отображающий пористость таблеток [–] в зависимости от давления прессования [МПа].
- График связуемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток [Н/мм²] в зависимости от пористости [–].

Анализ таблеток

Анализ таблеток (n = 20) проводили с помощью автоматического те-

стера (HT100, Sotax) с программным обеспечением q-dos 2,06. Каждый образец (n = 6) тестировали на время распадаемости с помощью фармакопейного тестера распадаемости (Erweka ZT74). Средой тестирования был фосфатный буфер (pH 7,2) при температуре 37 °C ± 1 К.

Истинная плотность

После вакуумной сушки (10 мбар) в течение 12 ч образцы в азотной атмосфере помещали в газовый пикнометр вместимостью около 10 см (Micromeritics, AccuPyc 1340). Истинную плотность гранул (n = 3) измеряли при температуре 23,0 °C ± 0,1 К и давлении заполнения 19,5 psig (фунт/кв.дюйм, манометрических). Проведение анализа прекращали при достижении давления 0,020 psig/мин [5]. Истинную плотность определяли для каждого компонента рецептуры (табл. 1).

Продукт	Истинная плотность
Ибупрофен DC 85 W	1,177 г/мл
Кофеин безводный	1,444 г/мл
Магния стеарат	1,069 г/мл

Продукт	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	d _{4,3}
Ибупрофен DC 85 W	50,5 мкм	572,9 мкм	1278,1 мкм	633,7 мкм
Кофеин безводный, мелкий порошок	1,2 мкм	6,1 мкм	36,7 мкм	12,9 мкм
Кофеин безводный, гранулы 0,2/0,5	17,9 мкм	264,7 мкм	527,0 мкм	272,2 мкм
Кофеин безводный, гранулы 0,5/1,0	36,6 мкм	492,8 мкм	1032,7 мкм	523,6 мкм

Гранулометрический состав

Анализ распределения частиц по размерам (n = 3) проводили с помощью лазерного дифракционного анализатора Mastersizer 2000 (Malvern), оснащенного системой подачи образца Scirocco 2000. Для определения размера частиц использовали такие установки: время измерения / снимки 5 / 5000 с, время фона / снимки 5 / 5000 с, давление воздуха для диспергирования 2 бар, метод расчета: Фраунгофер.

Результаты и обсуждение

В процессе подачи смеси для таблетирования неизбежно возникает риск сегрегации одного из компонентов, что, как правило, связано с большими различиями между их гранулометрическим составом или плотностью. Для значительного числа препаратов от простуды характерно высокое содержание ибупрофена с дополнительным активным веществом в низкой дозе. В данном исследовании предварительно разработанные гранулы ибупрофена (Ибупрофен DC 85 W) и кофеин использовали для изучения свойств таблетирования и механических характеристик полученных таблеток, а также для определения однородности содержания обоих АФИ. Для изучения влияния размера частиц низкодозированного АФИ на вышеописанные характеристики использовали кофе-

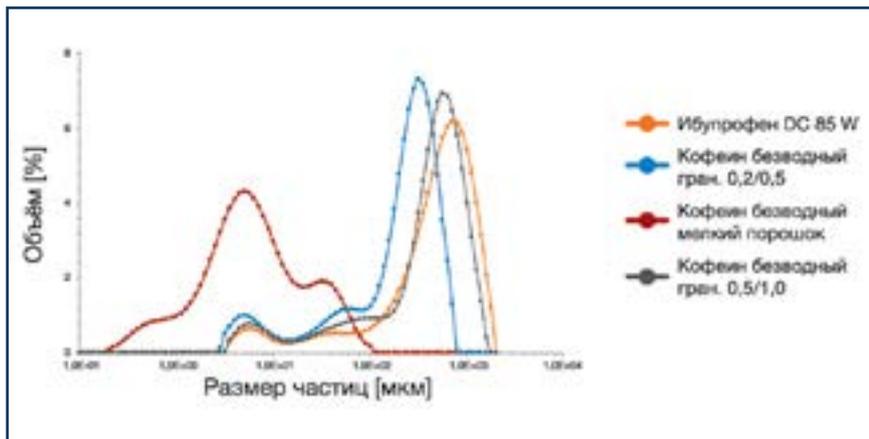


Рис. 2. Гранулометрический состав Ибупрофена DC 85 W и различных типов кофеина, полученный путем лазерной дифракции (средние значения, $n = 3$)

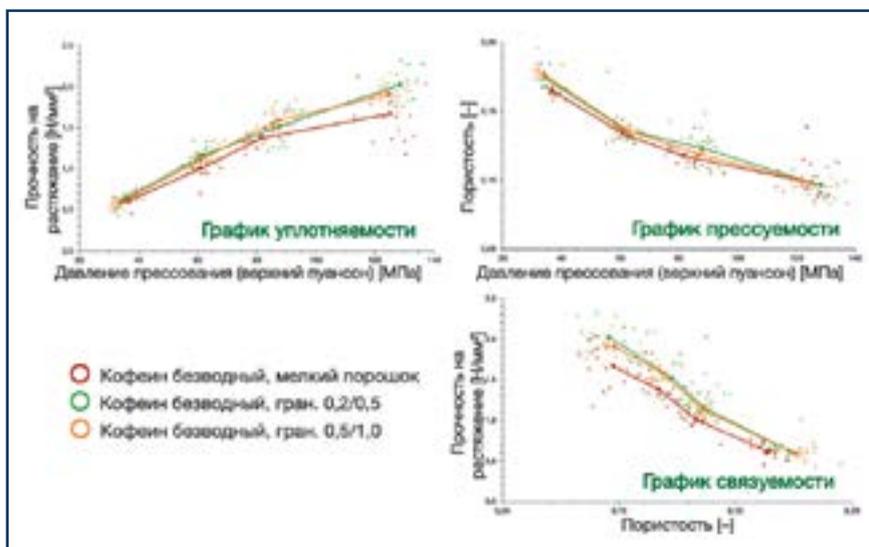


Рис. 3 (верхний ряд, слева). График уплотняемости: прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение при каждом давлении прессования: $n = 20$)

Рис. 4 (верхний ряд, справа). График прессуемости: пористость в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение при каждом показателе давления прессования: $n = 20$)

Рис. 5 (нижний ряд, справа). График связуемости: прочность на растяжение в зависимости от пористости таблетки (индивидуальные значения и среднее значение при каждом показателе давления прессования: $n = 20$)

ин, имеющий различный гранулометрический состав (табл. 2).

Предварительно обработанный агломерированный Ибупрофен DC 85 W состоит из весьма крупных частиц, что способствует отличной сыпучести порошка. Размеры гранул 0,5/1,0 кофеина безводного несколько меньше размеров гранул Ибупрофена DC 85 W, следовательно, их можно считать

сравнимыми. Гранулы 0,2/0,5 кофеина безводного отличаются значительно более мелким размером частиц с характерными величинами на более чем 50 % меньше, чем у других двух продуктов. Еще меньшие размеры имеют частицы мелкого порошка кофеина безводного (табл. 2; рис. 2).

Сыпучесть всех трех смесей ибупрофена и кофеина была превос-

ходной. В результате масса таблеток оставалась практически неизменной, а относительное стандартное отклонение составило 0,7 – 0,8 % для всех серий (рис. 8 – 10), что удовлетворяло требованиям, предъявляемым к однородности массы дозированных лекарственных форм.

Свойства прессуемости обеих рецептур, содержащих крупные типы кофеина, были практически одинаковыми: давление прессования 130 МПа позволило получить таблетки с прочностью 2 Н/мм². Аналогичный результат был достигнут в предыдущем исследовании для таблеток, содержащих только Ибупрофен DC 85 W [1]. Таблетки, содержащие мелкий порошок кофеина, с трудом достигли прочности на растяжение 1,7 Н/мм² при том же давлении прессования (рис. 3). Несмотря на аналогичную прессуемость трех рецептур (рис. 4), использование мелкого порошка кофеина привело к ухудшению связуемости с последующим значительным снижением прочности на растяжение (рис. 5) данной рецептуры при всех показателях давления прессования.

Повышение прочности таблеток на растяжение оказало значительное влияние на время распадаемости, приведя к его увеличению (рис. 6). Данная зависимость особенно часто наблюдается в рецептурах на основе ибупрофена, что связано с его низкой температурой плавления. Высокое давление прессования приводит к более значительному уплотнению с параллельным спеканием частиц ибупрофена. В результате пористость таблетки снижается, что замедляет проникновение воды внутрь таблетки и взаимодействие с дезинтегрантом. Соответственно увеличивается время распадаемости (рис. 7) [1].

С другой стороны, гранулометрический состав различных типов кофеина не оказал какого-либо влияния на свойства распадаемости таблеток.

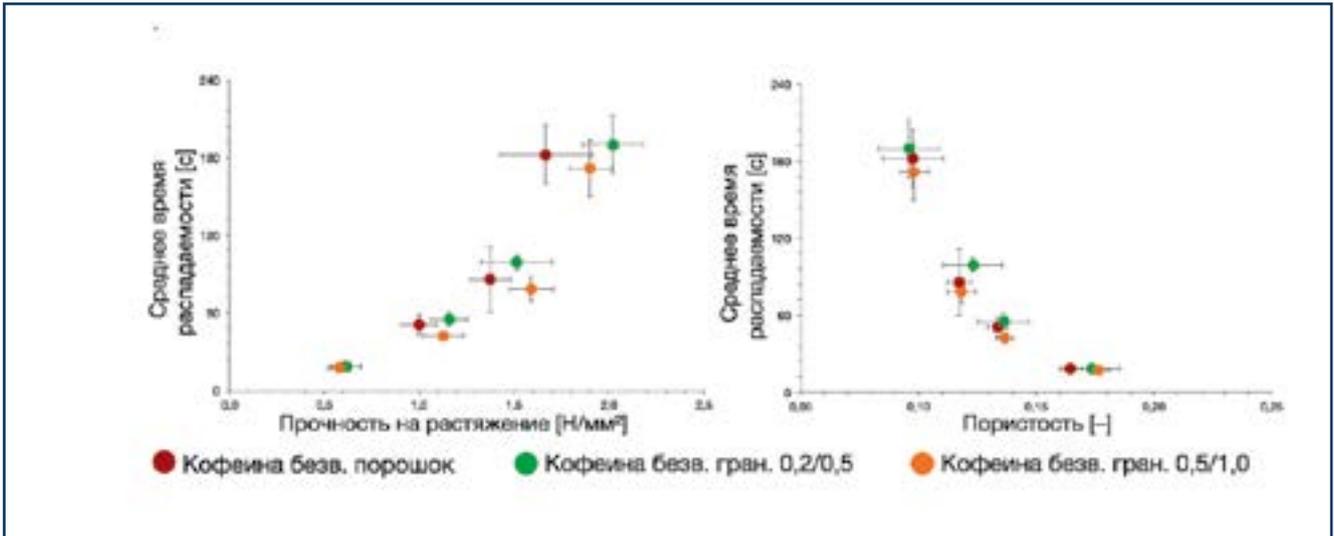


Рис. 6 (слева). Время распадаемости в зависимости от прочности на растяжение (средние значения ± стандартное отклонение, $n_x = 20$, $n_y = 6$)

Рис. 7 (справа). Время распадаемости в зависимости от пористости (средние значения ± стандартное отклонение, $n_x = 20$, $n_y = 6$)

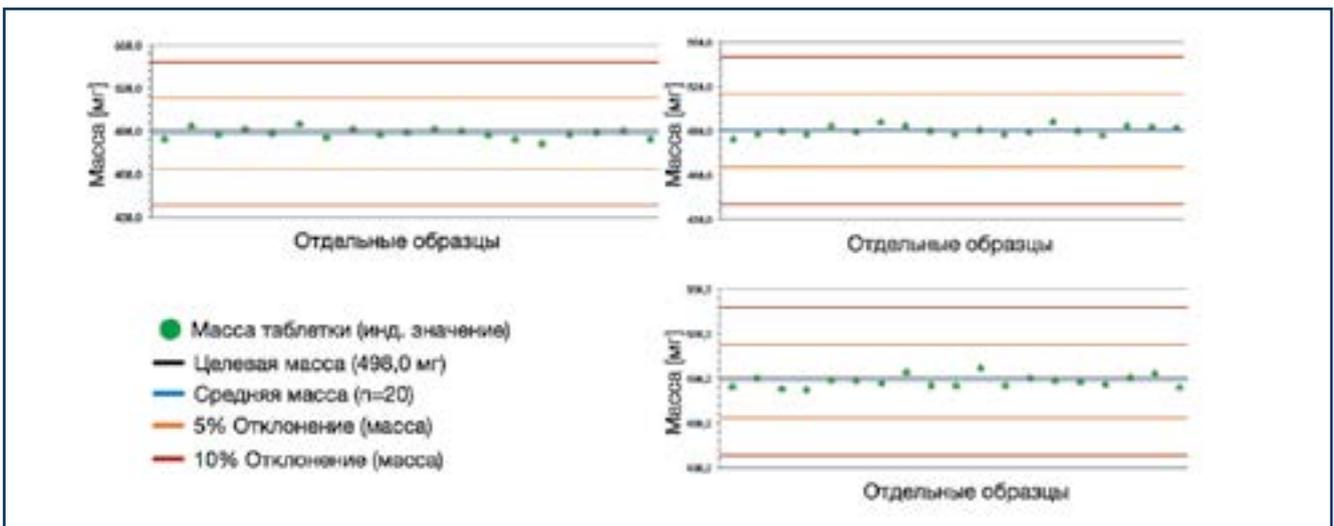


Рис. 8 (верхний ряд, слева). Однородность массы дозированных лекарственных форм на основе мелкого типа кофеина безводного

Рис. 9 (верхний ряд, справа). Однородность массы дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,2/0,5 кофеина безводного

Рис. 10 (нижний ряд, справа). Однородность массы дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,5/1,0 кофеина безводного

Однородность содержания ибупрофена была превосходной (рис. 11 – 13), в то время как увеличение размера частиц кофеина сопровождалось повышением относительного стандартного отклонения содержания кофеина (рис. 14 – 16).

Причина данного явления заключалась в низкой дозировке кофеина, в большей степени завися-

щей от точного количества дозируемых частиц. Несмотря на это, все три рецептуры соответствовали установленным требованиям, предъявляемым к тестированию.

Заключение

Результаты исследования доказали высокую технологичность рецептуры на основе Ибупрофе-

на DC 85 W и независимость однородности содержания низкодозированного кофеина от собственного гранулометрического состава.

С точки зрения процесса, эффективность обоих типов крупного кофеина была похожей и полученные таблетки отличались чрезвычайной прочностью. Применение мелкого типа кофеина приве-

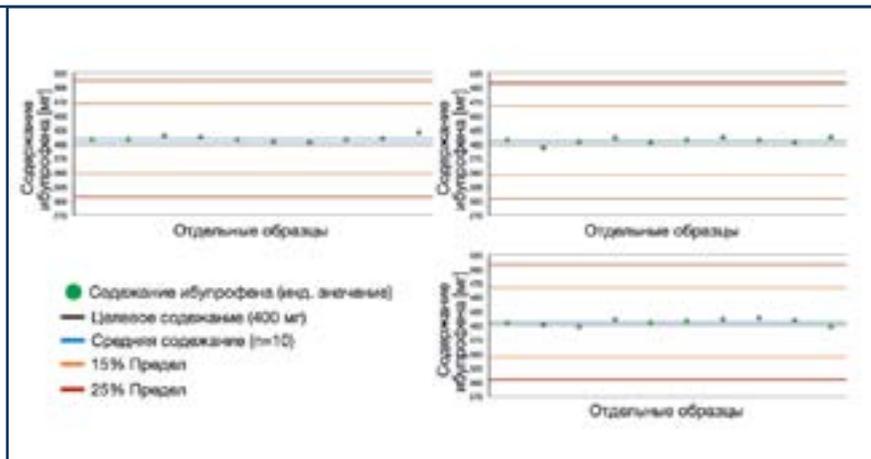


Рис. 11 (верхний ряд, слева). Однородность содержания (ибупрофен) дозированных лекарственных форм на основе мелкого типа кофеина безводного

Рис. 12 (верхний ряд, справа). Однородность содержания (ибупрофен) дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,2/0,5 кофеина безводного

Рис. 13 (нижний ряд, справа). Однородность содержания (ибупрофен) дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,5/1,0 кофеина безводного

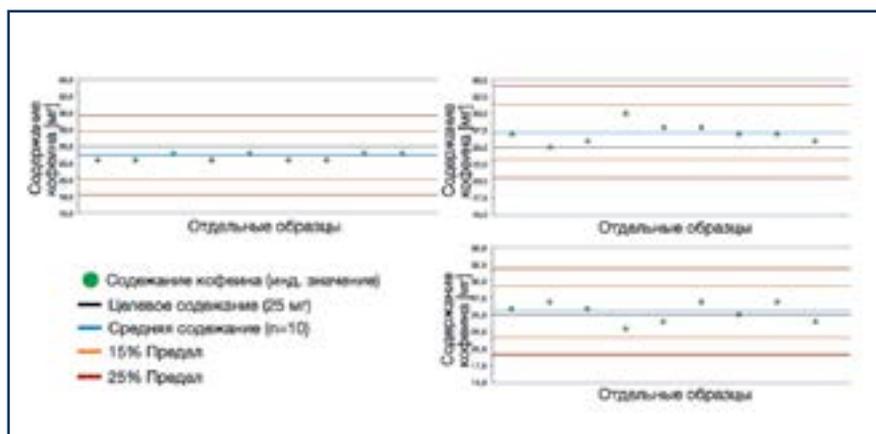


Рис. 14 (верхний ряд, слева). Однородность содержания (кофеин) дозированных лекарственных форм на основе мелкого типа кофеина безводного

Рис. 15 (верхний ряд, справа). Однородность содержания (кофеин) дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,2/0,5 кофеина безводного

Рис. 16 (нижний ряд, справа). Однородность содержания (кофеин) дозированных лекарственных форм на основе гранул 0,5/1,0 кофеина безводного

ло к достижению более низкой прочности на растяжение, особенно при высоком давлении прессования, что было обусловлено более низкой связуемостью данной рецептуры.

Что касается распадаемости и однородности массы, то все три рецептуры были аналогичными. Мелкий тип кофеина обеспечил некоторое преимущество с точки зрения однородности содержания. Все три рецептуры, однако, соответствовали установленным требованиям, предъявляемым к процессу тестирования. ■



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону
+7 (495) 231-72-00,
E-mail: pharma-solutions-rus@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»:
Украина, 04112, г. Киев,
ул. Дегтяревская, 62
Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77
www.aurora-pharma.com

Список литературы:

- [1] Bang F., Cech Th., Schlindwein W. Evaluating critical quality attributes of direct compressible Ibuprofenina Qb Dapproach; 10th PBP World Meeting, April 4 – 7, 2016, Glasgow, United Kingdom.
- [2] Agnese Th., Cech Th., Hart J. How to evaluate the compactability characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 –14, 2016; London, UK.
- [3] Bang F., Cech Th., Geiselhart V. How to investigate the tableting characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 – 14, 2016; London, UK.
- [4] Piazza D., Cech Th., Geiselhart V. How to evaluate the tableting characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 – 14, 2016; London, UK.
- [5] DIN EN ISO 1183-3 (Gas-Pyknometer).