

# Оценка потенциальных критических показателей качества Ибупрофена DC 85 W с точки зрения концепции QbD

Флориан Банг<sup>1</sup>, Торстен Цех<sup>1</sup>, Валькирия Шлиндвайн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

<sup>2</sup>Лестерская Школа Фармации, Университет Де Монфорт, Лестер, Великобритания

Ответственный автор: [thorsten.cech@basf.com](mailto:thorsten.cech@basf.com)



## Введение

Методика «Качество путем разработки», или Quality by Design (QbD), стала одним из существенных тре-

### Ибупрофен DC 85 W

Готовый к использованию тип ибупрофена для достижения более высокой эффективности

- Нелипкий ибупрофен для процесса прямого прессования
- Обеспечивает высокую скорость прессования и экономичное производство
- Готовая к использованию рецептура
- Возможность повышения содержания ЛС

### Наше сервисное предложение

Мы предоставляем глубокую 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 представлено на сайте [www.pharma.basf.com](http://www.pharma.basf.com)**  
**Для запроса образцов свяжитесь с нами по адресу: [pharma-solutions-rus@basf.com](mailto:pharma-solutions-rus@basf.com)**

бований в фармацевтической промышленности. Согласно руководству ICH, в процессе разработки продукта необходимо определить и оценить критические показатели качества (КПК, Critical Quality Attributes) и критические параметры процесса (КПП, Critical Processing Parameters) [1]. Кроме того, для надлежащего производства фармацевтических продуктов необходимо глубокое понимание процесса.

Ибупрофен является весьма сложным веществом с точки зрения прямого прессования. Низкая температура плавления и неблагоприятная форма частиц приводят к возникновению многочисленных проблем (например, налипания) в процессе таблетирования. Однако для устранения данных проблем, которые возникают на этапе разработки, существуют коммерчески доступные готовые решения, позволяющие значительно повысить технологичность. Ибупрофен DC 85 W является совместно переработанным материалом, требующим добавления только лубриканта для применения в процессе таблетирования. В ротационных

таблеточных прессах с внешней лубрикацией Ибупрофен DC 85 W можно рассматривать как готовую к применению смесь для таблетирования.

Согласно основным требованиям QbD, гранулометрический состав (ГС) продукта, количество мелких частиц или истираемость гранул потенциально являются КПК [2].

Цель данного исследования – определить, насколько изменение указанных характеристик критично с точки зрения технологичности Ибупрофена DC 85 W и свойств полученных таблеток, что, в свою очередь, позволяет рассматривать его в качестве КПК. Для глубокого понимания процесса и продукта используют графики уплотняемости, прессуемости и способности к соединению [3].

### Материалы и методы

Ибупрофен DC 85 W (BASF) является предварительно разработанным гранулированным материалом для процесса прямого прессования. Он содержит связующее (микрористаллическая целлюлоза) и дезинтегрант (натрия



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

кроскармеллоза). Для осуществления процесса необходимо добавить только определенное количество стандартного лубриканта (например, магния стеарата). Продукт был специально разработан для упрощения производства таблеток ибупрофена и устранения проблемы его неизбежного налипания (вызванного низкой температурой плавления) путем покрытия гранул оболочкой из наночастиц коллоидного кремния диоксида (рис. 1).

Две серии гранул ибупрофена (серии сравнения 1 и 2) были произведены согласно рецептуре и производственной процедуре Ибупрофен DC 85 W. Однако изменение параметров производства привело к тому, что обе серии сравнения отличались прочностью гранул и гранулометрическим составом. Затем было проведено сравнение обеих серий с коммерчески доступным продуктом (Ибупрофен DC 85 W).

#### Истинная плотность

После вакуумной сушки (10 мбар) в течение приблизительно 12 ч образцы в азотной атмосфере помещали в газовый пикнометр вместимостью около 10 см<sup>3</sup> (Micromeritics, AccuPyc 1340). Истинную плотность гранул (n=3) определяли при температуре 23,0 °C ± 0,1 К и давлении заполнения 19,5 psig (фунт/кв.дюйм, манометрических). Анализ был остановлен при достижении 0,020 psig/мин [5].

#### Истираемость гранул

Истираемость гранул определяли с помощью воздушной струи просеивающей машины LPS 200 (Rheum LPS 200 MC, n=2) [4]. Образцы массой от 10 до 15 г помещали в стандартное сито с размером ячейки 150 мкм. Содержание мелких частиц определяли с помощью воздушной струи 20 м<sup>3</sup>/ч через 1 мин, истинную истираемость – с помощью воздушной струи 70 м<sup>3</sup>/ч через 1, 3, 5, 10 и 15 мин тестирования путем вычисления остаточной массы материала на сите.

Уменьшение массы образца в течение определенного времени является показателем истираемости гранул.

#### Гранулометрический состав

Определение ГС проводили с использованием фармакопейного набора сит (Retsch AS 200) и образца массой 25 г. Тестирование выполняли в течение 5 мин с амплитудой 2,0 мм/г'. Размеры ячеек используемых сит составили 125, 180, 300, 850, 1180 и 1400 мкм.

Для получения репрезентативных результатов использовали дилитель образцов (Retsch PT 100).

#### Таблетирование

Смесь для таблетирования была получена путем добавления 0,5% магния стеарата (Bärlocher). Оба компонента просеивали (гранулы ибупрофена через сито размером 3,8 мм, магния стеарат – через сито размером 0,8 мм) и затем перемешивали в миксере Turbula® T2C в течение 2 мин.

Прессование проводили на однопуансонном таблеточном прессе Korsch XP 1 с плоскоцилиндрическими пуансонами и фасеткой диаметром 12,0 мм. Усилия прессования составляли от 4 до 30 кН (29 – 282 МПа) при скорости таблетирования 10 таблеток в 1 мин, целевая масса таблеток – 473 мг, что соответствовало дозе ибупрофена 400 мг.

Образцы, полученные при каждом усилии прессования, анализировали с помощью автоматического тестера Sotax HT 100 для определения таких параметров, как толщина, диаметр и прочность на раздавливание (n=20). Полученные результаты затем использовали для оценки свойств таблетирования трех различных продуктов путем построения следующих графиков:

- График уплотняемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм<sup>2</sup>) в зависимости от давления прессования (МПа).

- График прессуемости, отображающий извлеченную твердую фракцию (–) таблеток в зависимости от давления прессования (МПа).
- График связуемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм<sup>2</sup>) в зависимости от извлеченной твердой фракции (–).

#### Тест «Распадаемость»

Время распадаемости каждого образца (n=6) определяли с помощью фармакопейного тестера распадаемости (Erweka ZT74). Средой тестирования был фосфатный буфер (рН 7,2) при температуре 37 °C ± 1 К.

#### Тест «Растворение»

Анализ профиля растворения проводили на таблетках, полученных при усилии прессования 10 кН (88 МПа), с помощью стандартного USP-аппарата 2 с лопастной мешалкой (Erweka DT720) с непрерывным УФ-анализом (Agilent 8453). Тестирование растворения проводили в 900 мл фосфатного буфера при рН 7,2 (37 °C ± 0,5 К, 50 об/мин).

#### Результаты и обсуждение

Анализ истираемости выявил наличие существенных различий в прочности гранул между обеими сравниваемыми сериями и коммерчески доступным продуктом. Кроме того, значительные различия отмечены также в содержании мелких частиц (рис. 2), что было подтверждено результатами гранулометрического анализа (рис. 3).

Во-первых, для описания уплотняемости гранул прочность на растяжение обычно отображается в зависимости от давления прессования (график уплотняемости). Указанный график трех продуктов свидетельствует о том, что при давлении прессования свыше 130 МПа не наблюдалось значительного повышения прочности таблеток (рис. 4). Причиной данного явления могут быть изменения

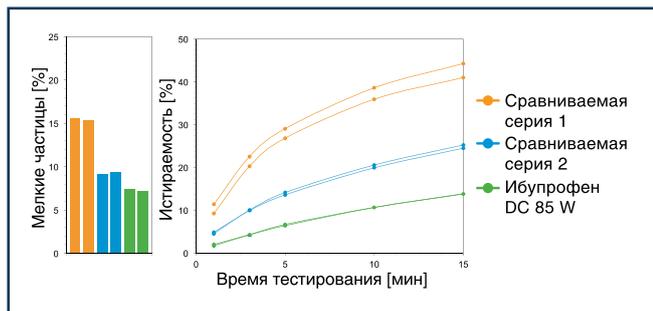


Рис. 2. Содержание мелких частиц и истираемость (n=2)

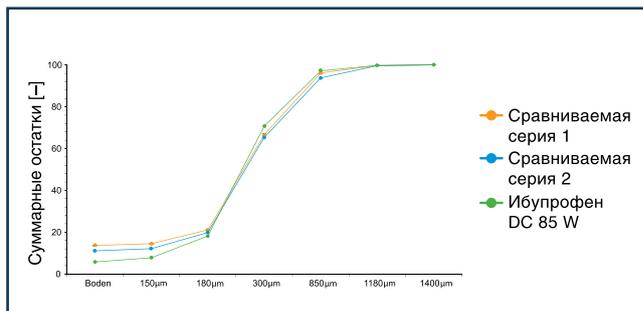


Рис. 3. Гранулометрический состав (n=1)

прессуемости или связуемости. В то же время график уплотняемости не предоставляет объяснения основополагающей причины.

Для получения недостающей информации необходимо принять во внимание также плотность таблеток. Значения плотности ( $\text{г/см}^3$ ) были рассчитаны на основе данных о размерах и массе. Деление полученного значения на истинную плотность гранул (среднее значение  $1,177 \text{ г/см}^3$ ) позволяет получить извлеченную твердую фракцию (или относительную плотность) [6]. В дальнейшем исследовании использовали значения извлеченной твердой фракции или пористости (соответствующей разнице между 1 и извлеченной твердой фракцией).

Во-вторых, была проведена оценка извлеченной твердой фракции в зависимости от давления прессования (график прессуемости). При повышении давления прессования приблизительно до 180 МПа возрастала извлеченная твердая фракция. Это указывает на то, что дополнительная энергия прессования (между 130 и 180 МПа) не привела к повышению прочности на растяжение (рис. 5).

В-третьих, отображение прочности на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (график связуемости) дает представление о явлении, ведущем к потреблению дополнительной энергии прессования. При достижении значения извлеченной твердой фракции 0,92 дальнейшее уплотнение не привело к увеличению количества связей (в матрице

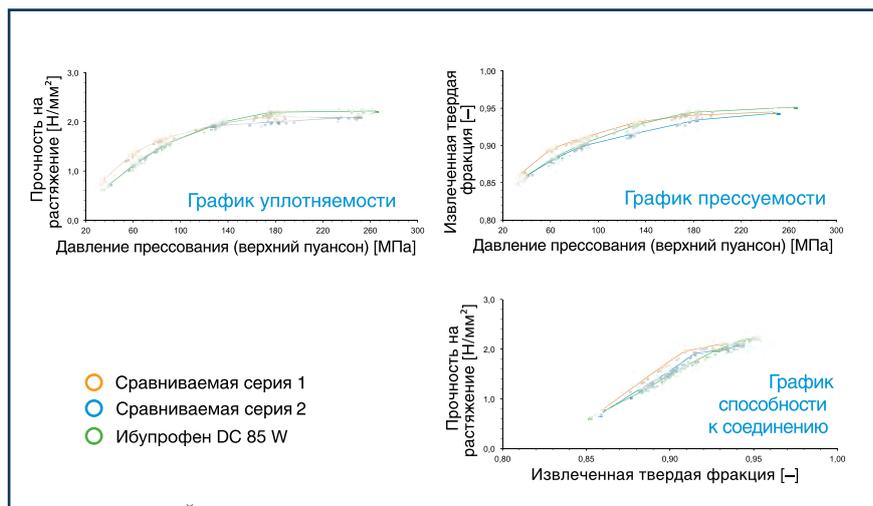


Рис. 4. (верхний ряд, слева) График уплотняемости: прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

Рис. 5. (верхний ряд, справа) График прессуемости: плотность таблеток в зависимости от давления прессования (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

Рис. 6. (нижний ряд, справа) График связуемости: прочность на растяжение в зависимости от плотности таблетки (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

таблетки), что, в свою очередь, является обязательным условием для повышения прочности таблетки (рис. 6). Следовательно, можно предположить, что дополнительная энергия, поставляемая при давлении прессования между 130 и 180 МПа, потреблялась низкоплавким ибупрофеном ( $T_p = 75 - 78 \text{ }^\circ\text{C}$ ), что привело к плавлению или, по крайней мере, спеканию агломератов ибупрофена с последующим изменением пористости таблетки, не сопровождающейся изменением прочности на растяжение.

Данное предположение подтверждается результатами теста на распадаемость. При значениях

прочности на растяжение свыше  $2,0 \text{ Н/мм}^2$  (рис. 7) или при значениях пористости ниже 0,08 (рис. 8) отмечено значительное замедление распадаемости таблеток.

Совместная оценка графиков уплотняемости, прессуемости, связуемости и данных о распадаемости позволила более глубоко понять процесс, а также доказала значительную технологичность исследуемой рецептуры на основе ибупрофена. Несмотря на существенные отличия в физических свойствах трех серий, не было обнаружено значительных различий ни в процессах таблетирования, ни в свойствах конечных таблеток. Это также касается результатов

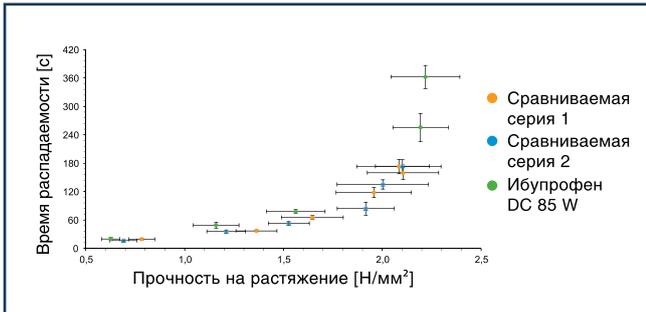


Рис. 7. Время распадаемости в зависимости от прочности на растяжение (средние значения ± станд.отклонение,  $n_x=20$ ,  $n_y=6$ )

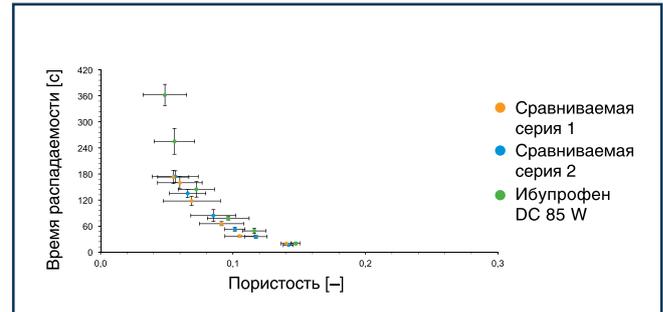


Рис. 8. Время распадаемости в зависимости от пористости (средние значения ± станд.отклонение,  $n_x=20$ ,  $n_y=6$ )

теста на растворимость, в котором все три серии проявили весьма схожие профили высвобождения (рис. 9).

**Заключение**

Оценка графиков уплотняемости, прессуемости и связуемости совместно с данными о распадаемости позволяет достичь глубокого понимания процесса и про-

дукта. Системный подход к установлению связи между КПП и КПК доказал существование оптимального диапазона параметров процесса для прямого прессования Ибупрофена DC 85 W. Как поведение в процессе таблетирования, так и параметры качества конечных таблеток были независимыми от ГС и истираемости начальных гранул.

Оптимальный диапазон параметров процесса находился между давлениями прессования от 70 до 120 МПа, что соответствовало показателям таблеток с прочностью на растяжение от 1,6 до 2,0 Н/мм². Указанный диапазон значений является достаточным для процессов нанесения покрытия. ■

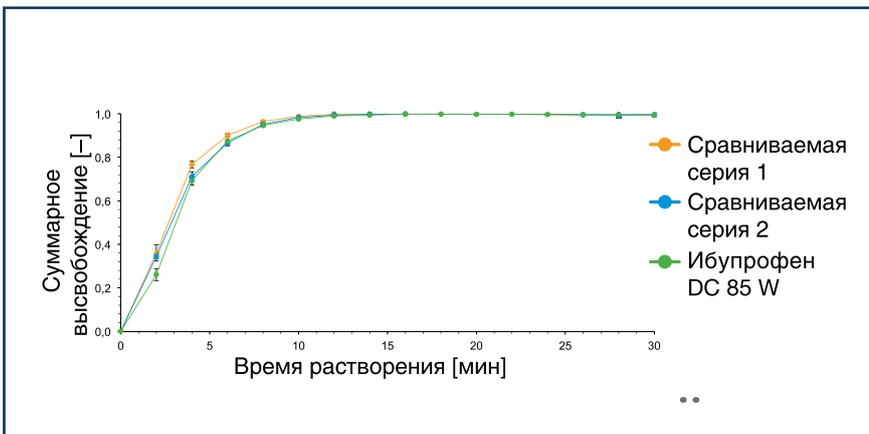


Рис. 9. Профили высвобождения таблеток, полученных при 88 МПа, в фосфатном буфере при pH 7,2 (средние значения ± станд.отклонение,  $n=6$ )



**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 info@tc-aurora.com

**Список литературы:**

1. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development, FDA, 2009.
2. Yu X. et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design; AAPS Journal, 16 (4), 771 – 783 (2014).
3. Kerkfeld S. et al. Effect of superdisintegrants on compactibility/bondability of tablet fillers; 2011 AAPS; Washington D.C., USA.
4. Herting M.G. et al. An innovative method to determine the strength of granules; 2008 AAPS; Atlanta (GA), USA.
5. DIN EN ISO 11833 (GasPyknometer).
6. Tye C.K., Sun C., Amidon G.E. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet tensile strength and tablet solid fraction. J. Pharm. Sci., 94 (3), 465 – 472 (2005).