

Роликовые компактеры в разработке и производстве твердых лекарственных форм

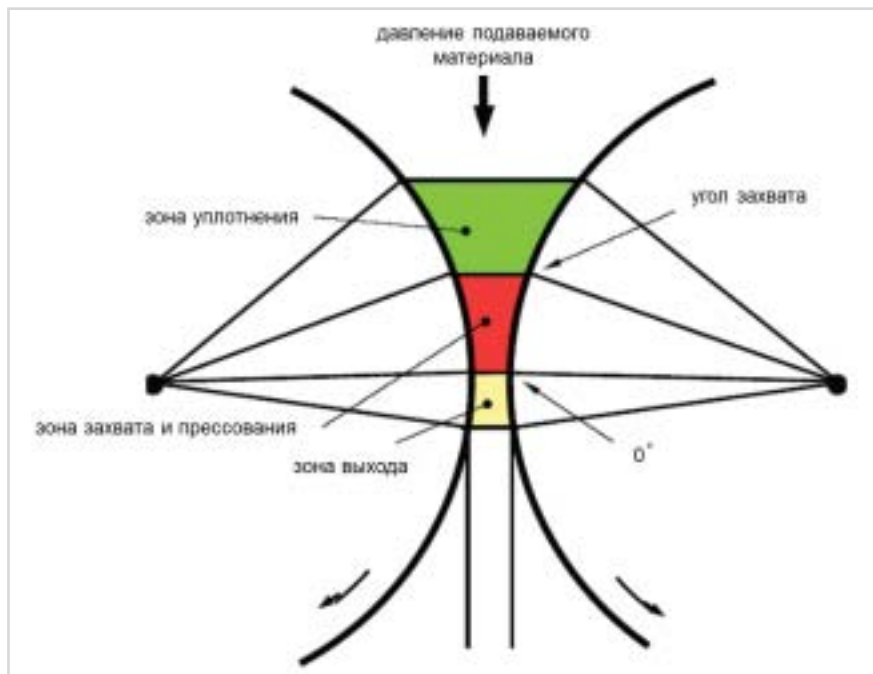


Рис. 1. Схематический фронтальный вид роликов компактера

Валентин Могилюк,
Valentyn.Mohilyuk@gmail.com

В технологии производства твердых лекарственных форм используются два основных метода грануляции – влажная и сухая грануляция. В соответствии с названием в методе сухой грануляции не предусмотрено использование растворителей со всеми вытекающими отсюда последствиями. Поэтому в технологии производства таблеток сухая грануляция заняла свое логичное место между методами прямого прессования и влажной грануляции. Смысл процесса сухой грануляции сводится к агрегации частиц под высоким давлением за счет прямого контакта поверхностей сухих частиц. Высокое давление служит для увеличения площади контакта и, соответственно, для увеличения сил сцепления между частицами. С точки зрения аппаратного оформления, сухая

грануляция может осуществляться брикетированием или роликовым компактированием с последующим дроблением полученных брикетов / макроагрегатов до гранул. Брикетирование получило свое распространение в 50 – 70-х годах прошлого столетия и технически может быть реализовано на таблеточных прессах с большим размером прессующего инструмента. Однако брикетирование имеет ряд недостатков, которые устраняются или нивелируются при использовании пришедшего ему на смену метода роликового компактирования [1 – 3].

Принцип работы роликового компактера

Основным атрибутом роликового компактера является пара вальцов / роликов (рис. 1), которые, вращаясь в противоположном направлении, захватывают порошок и прокатывают ее между собой с приложением высокого давления. По мере пе-

ремещения между роликами компактера подвергается обработке порошковая масса проходит три условные зоны: уплотнения, захвата и прессования, выхода. Процесс формирования гранул происходит за счет образования связей между частицами и, как правило, состоит из последовательных стадий: перегруппировки, деформации, фрагментации частиц и образования связей между ними [4, 5].

Порошковая масса, попадая в зону уплотнения, постепенно вытесняет воздух, который находится между частицами, в результате чего происходят перегруппировка и более плотная компоновка частиц в занимаемом пространстве. За счет силы трения ролики увлекают частицы из зоны уплотнения в зону захвата и прессования. Зона захвата для каждой отдельно взятой порошковой массы определяется ее свойствами и типом используемых роликов: с плоской, ребристой и другой рабочей поверхностью. Характеристикой зоны захвата является угол захвата. После поступления в зону захвата на порошковую массу начинает оказывать существенное влияние усилие прессования роликов, пик которого приходится на участок с минимальным зазором между роликами. По мере прохождения порошковой массы через зону захвата и прессования с повышением давления роликов частицы порошковой массы претерпевают эластическую и пластическую деформацию, которая сменяется фрагментацией. В ходе деформации и фрагментации увеличивается поверхностная площадь соприкосновения частиц между собой и происходит образование связей между частицами. Принято считать, что на молекулярном уровне образование связей осуществляется за счет Ван-дер-Ваальсовых сил. Пройдя через зазор между роликами, спрессованная в агломе-

рат порошковая масса переходит в зону выхода, где освобождается от давления роликов. В этой зоне происходит восстановление формы частиц, претерпевших обратимую эластичную деформацию [4, 5].

Полученные спрессованные агрегаты подвергаются дроблению, зачастую с использованием молотковой мельницы. Опционально, в зависимости от конструкции роликового компактера, раздробленные агрегаты проходят механическую классификацию на ситах с целью отделения целевых фракций гранулята, в то время как нецелевые фракции возвращаются на стадию роликового компактирования.

Преимущества роликового компактирования перед брикетированием

Метод брикетирования имеет ряд недостатков, которые были нивелированы или решены при инженерном воплощении метода роликового компактирования. Так, плохая сыпучесть порошковой массы вынуждает прибегать к грануляции. Поэтому в случае применения метода брикетирования с использованием таблеточного пресса оператор сталкивается с трудностями подачи массы через загрузочный бункер на таблеточный пресс, необходимостью прину-

*В ноябре 2014 г. на выставке «Фармтех» в Москве **Michael Hanisch** на стенде компании **Gerteis** представил промышленные роликовые компактеры. Отличительной особенностью компактера **Marco Pactor** является возможность производить серии от 100 г до 400 кг / ч, что делает данную единицу оборудования привлекательной для разработки состава и технологии твердых лекарственных форм, масштабирования технологии на этом же оборудовании и производства. Ролики большого диаметра позволяют достигать высокой производительности при малых оборотах, что минимизирует трение и нагревание. Представленные компактеры могут поддерживать заданное усилие прессования в узком диапазоне значений, благодаря чему достигается высокая воспроизводимость условий компактирования.*



дительной подачи массы и высокой вариабельностью наполнения матриц порошком. Порошок в полностью или частично запененных матрицах подвергается различному усилию прессования, что приводит к образованию брикетов, а впоследствии – и гранул с различной плотностью и прочностью. Такое неравномерное заполнение матриц порошком при сравнении серий приводит к разному фракционному составу гранулята с различными свойствами текучести и прессуемости. Данное положение дел ограничивает возможность оператора влиять на

ход технологического процесса и ставит под сомнение соответствие конечного продукта спецификации качества. Помимо этого процесс брикетирования требует введения в состав порошковой массы лубриканта, что снижает адгезию частиц друг к другу и может обусловить трудности, связанные с достижением желаемого профиля высвобождения АФИ.

Оборудование для реализации процесса роликового компактирования предусматривает принудительную подачу порошковой массы, постепенное прохождение массы через зоны



Рис. 2. Примеры роликовых компактеров различных производителей (слева направо): Pharmapaktor C 250 (Hosokawa), Chilsonator CCS 1025 (Fitzpatrick), Marco Pactor (Gerteis)

уплотнения, захвата и прессования, обеспечивая более равномерную подачу порошка и его деаэрацию. Это приводит к гораздо меньшей вариабельности свойств агломератов и гранулята. К тому же, прессование посредством роликов, в отличие от использования матрицы с пуансонами, как правило (это зависит от рабочей поверхности роликов), не требует введения лубрикантов в состав порошковой смеси. Наличие опции механической классификации на ситах и возврата нецелевых фракций на стадию роликового компактирования позволяет оптимизировать фракционный состав гранулята.

Производители роликовых компактеров и основные отличия в оборудовании

Помимо фармацевтической роликовые компактеры используются в пищевой, угольной, агрохимической и других отраслях промышленности. На рынке фармацевтического оборудования роликовые компактеры представляют такие компании: Fitzpatrick и Freund-Vector (США); Alexanderwerk AG, HOSOKAWA ALPINE Compation, L.B. Bohle, Powtec (Германия); Gerteis (Швейцария) [6].

Оборудование различных производителей (рис. 2), а также модели одного и того же производителя конструктивно могут существенно отличаться. Может отличаться система подачи порошкового материала на прессующие ролики, варьировать диаметр и ширина прессующих роликов, исполнение их рабочей поверхности, расположение роликов относительно друг друга, система контроля и регулировки усилия прессования. Могут быть использованы различные типы мельниц для дробления порошковых агломератов, а также поразному могут быть устроены системы классификации частиц по фракциям [4, 5].

Масштабирование

Суть масштабирования роликового компактирования заключается в воспроизведении плотности



Андрей Кузнецов,
заместитель директора по качеству
«Государственный учебный центр
по Надлежащей Производственной/
Дистрибьюторской Практике»
Государственная служба Украины
по лекарственным средствам

«Взмах крыла бабочки в одном конце света вызывает ураганы и шторма на другом».

Японская пословица

В последнее время непрерывное производство (Continuous Manufacturing) набирает все большие обороты. Такой способ производства обладает рядом очевидных преимуществ вследствие уменьшения временных интервалов процесса; минимизации запасов промежуточной продукции; снижения воздействия производственной среды в связи с уменьшением межоперационных работ (перепутывание, ошибки, ненадлежащее хранение); определения размера серии в соответствии не с количеством, а с длительностью и воспроизводимостью процесса; сокращения общей контактной поверхности оборудования (риск перекрестной контаминации). В данный момент такой подход успешно реализуют в первую очередь транснациональные корпорации в отношении оригинальных высокорентабельных продуктов в условиях монопродуктовых сайтов. Данная тенденция сопровождается рядом сложностей. Непрерывное производство может быть успешно реализовано благодаря внедрению подходов QbD, PAT и RTRT. В подавляющем большинстве случаев это предполагает реинжиниринг процесса, так как основные атрибуты качества и взаимосвязи между ними плохо изучены или не установлены вовсе. Кроме того, могут возникнуть сложности с определением способов и частоты контроля критических параметров процесса, а также с принятием решений, связанных с отклонениями или нарушением процесса (экстраполяция / интерполяция дефекта).

На сегодняшний день роликовое компактирование является, пожалуй, одной из наиболее доступных и применимых технологических операций, которая позволяет получить ряд конкурентных преимуществ, повысить стабильность и воспроизводимость процессов, а также снизить вариабельность процессов гранулирования. Частичное или полное исключение увлажнителей и отказ от операций сушки повышают стабильность рецептур и исключают из процесса ряд его критических атрибутов.

спрессованной порошковой массы. Поэтому для масштабирования параметров процесса можно использовать следующее уравнение:

$$\gamma = \frac{Q \times 1000}{\pi \times D \times W \times t \times N \times 60}$$

где γ – плотность спрессованной порошковой массы (г / см³); Q – производительность (кг / ч); D – диаметр роликов (см); W – ширина роликов (см); t – толщина спрессованной порошковой

массы (см); N – скорость вращения роликов (об / мин).

Для масштабирования параметров компактирования можно в качестве стартовой точки рассчитать силу, прилагаемую на 1 см погонный ролика, установить одинаковую линейную скорость роликов различного диаметра и настроить подачу порошковой массы таким образом, чтобы получить спрессованный агломерат желаемой толщины [5, 7].

Влияние давления роликового компактирования на фармакотехнологические свойства таблеток пирacetama

В этом разделе публикации приведены данные экспериментальных исследований, демонстрирующие влияние силы роликового компактирования на свойства гранулята и впоследствии – на свойства таблеток.

Материалы

Субстанция – пирacetам (Yangzhou Pharmaceutical Co LTD, Китай); связующие вещества – ПВП (Kollidon 30; BASF, Германия) и МКЦ (Vivapur 101; JRS, Германия); дезинтегрант – натрия кроскармеллоза (Vivasol; JRS, Германия); глидант – кремния диоксид (Aerosil 200 Pharma, Германия); лубрикант – кальция стеарат («Электрогазохим», Украина); премикс для приготовления водной дисперсии (гипромеллоза, макрогол 4000, лактоза, триацетин, пигменты) для нанесения пленочного покрытия (Opadry II Yellow; Colorcon, Великобритания).

Метод производства таблеток

Все грануляты и таблетки были произведены с одинаковым количественным и качественным со-

Таблица 1. Состав гранулята и таблеток-ядер пирacetama

| Ингредиенты | Состав гранулята, % | Состав таблеток-ядер | |
|-----------------|---------------------|----------------------|-----------------|
| | | % | мг / табл.-ядро |
| Пирacetам | 83,54 | 80,00 | 200,0 |
| Kollidon 30 | 3,34 | 3,20 | 8,0 |
| Vivapur 101 | 13,12 | 12,56 | 31,4 |
| Vivasol | – | 3,20 | 8,0 |
| Aerosil 200 Ph | – | 0,40 | 1,0 |
| Кальция стеарат | – | 0,64 | 1,6 |
| Суммарно | 100 % | 100 % | 250 мг |

Таблица 2. Параметры роликового компактирования

| | | | |
|-------------------------------------------------|--------------|---------|---------|
| Скорость барабанного дозатора | 35 об / мин | | |
| Скорость шнека питателя | 40 об / мин | | |
| Скорость роликов / вальцов | 20 об / мин | | |
| Соотношение скорости питателя и роликов | 2 : 1 | | |
| Давление роликового компактирования, МПа | 13 ± 0,3 | 5 ± 0,2 | 4 ± 0,2 |
| Скорость молотковой мельницы | 125 об / мин | | |
| Размер отверстий верхнего сита | 1,0 мм | | |
| Размер отверстий нижнего сита | 0,25 мм | | |
| Производительность | 37 кг / ч | | |

Таблица 3. План эксперимента

| Переменный параметр производства | Номер серии таблеток-ядер | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | T 13 / 25 | T 13 / 50 | T 5 / 25 | T 5 / 50 | T 5 / 85 | T 4 / 85 | T 4 / 100 |
| Давление компактирования, МПа | 13 | 13 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 |
| Скорость таблетирования, об / мин | 25 | 50 | 25 | 50 | 85 | 50 | 100 |

ставом ингредиентов (табл. 1) с использованием одинаковой последовательности технологических операций. Субстанцию пирacetama измельчали при помощи молотковой мельницы, смешивание субстанции пирacetama с Kollidon 30 и Vivapur 101 осуществляли в смесителе типа «пьяная бочка» (Turbula T2F; Willy A. Bachofen AG, Швейцария) в течение 20 мин. Роликовое компактирование полученной смеси, ка-

Таблица 4. Технологические свойства гранулята и массы для таблетирования

| Показатель | Номер серии | | | | | |
|-------------------------------|-------------|-------|----------|-------|-----------|-------|
| | T 13 / 25 | | T 5 / 50 | | T 4 / 100 | |
| | Гранулят | Масса | Гранулят | Масса | Гранулят | Масса |
| Насыпная плотность (г / мл) | 0,676 | 0,714 | 0,633 | 0,714 | 0,670 | 0,719 |
| Утрушенная плотность (г / мл) | 0,769 | 0,794 | 0,769 | 0,847 | 0,800 | 0,847 |
| Индекс Карра (%) | 12,2 | 10,0 | 17,7 | 15,7 | 16,7 | 15,1 |

либровку гранулята при помощи молотковой мельницы и механическое фракционирование гранулята на виброситах с размером отверстий 1 и 0,25 мм проводили при помощи роликового компактера RC 170 x 45 Pharma (табл. 2; Powtech GmbH, Германия) с интегрированной молотковой мельницей и виброситом. Поэтапное смешивание гранулята с Vivasol 101, Aerosil 200 и кальция стеаратом выполняли в смесителе типа «пьяная бочка» в течение 10 и 5 мин соответственно. Таблетирование производили на роторном таблеточном прессе Korsch XL-100 (Korsch AG, Германия) с использованием пресс-инструмента для получения таблеток двояковыпуклой формы (нормальная сфера) диаметром 9 мм и средней массой 250 мг с применением усилия прессования 24 – 26 кН. Нанесение на таблетки-ядра пленочной оболочки в количестве 3 % от массы таблеток-ядер осуществляли в коатере GS Coating System HT 3 (IMA S.p.A., Италия).

Результаты и обсуждение

Повышение давления компактирования от 4 до 5 МПа незначительно сказывается на укрупнении гранулята, в то время как увеличение с 4 до 13 МПа приводит к существенному уменьшению процентного содержания мелких фракций и увеличению – крупных (рис. 3).

Полученные при использовании разного давления роликового компактирования грануляты имеют различную насыпную и утраченную плотность и, соответственно, разные значения индекса Карра (табл. 4). Добавление к гранулятам Т 5 / 50 и Т 4 / 100 дезинтегранта Vivasol (3,2 %), глиданта Aerosil 200 Ph. (0,4 %) и лубриканта кальция стеарата (0,64 %) привело к получению подобных значений насыпной и утраченной плотности. Таблеточные массы из гранулятов, полученных при 5 и 4 МПа (Т 5 / 50 и Т 4 / 100), имели индекс Карра в диапазоне 15 – 16 %, а из гранулята, полученного при 13 МПа (Т 13 / 25), – 10 %. Значения индекса Карра позволяют прогнозировать лучшую прессуемость для таблеточных масс из гранулятов, полученных при 4 и 5 МПа.

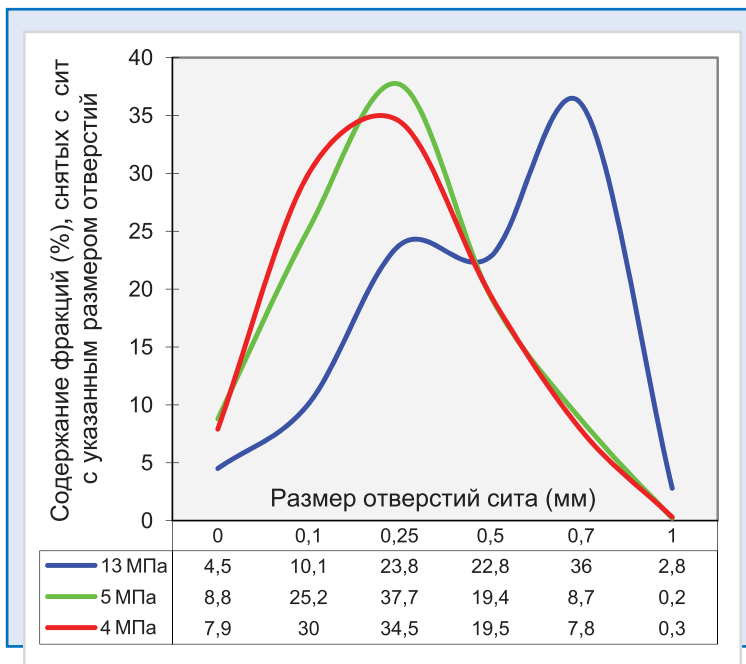


Рис. 3. Диаграмма зависимости фракционного состава гранулята от давления роликового компактирования

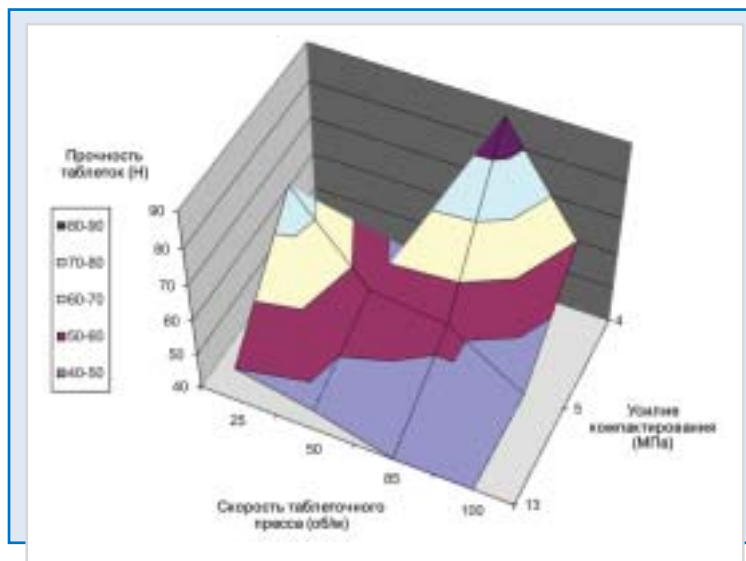


Рис. 4. Диаграмма зависимости прочности таблеток от давления компактирования и скорости таблетирования

Результаты эксперимента показывают, что прочность таблеток возрастает при снижении давления компактирования и уменьшении скорости таблетирования (рис. 4).

На основании сопоставления результатов микроскопических исследований гранулятов, поверхности таблеток и их разлома

(рис. 5) были сделаны следующие выводы. Структура таблеток на разломе подобна микроскопии соответствующих им гранулятов. Видится, что разлом близких по прочности таблеток Т 13 / 25 и Т 5 / 50 произошел по контуру исходных гранул. Поверхность таблетки-ядра Т 13 / 25 шероховатая и растрескавшаяся, а размер сег-

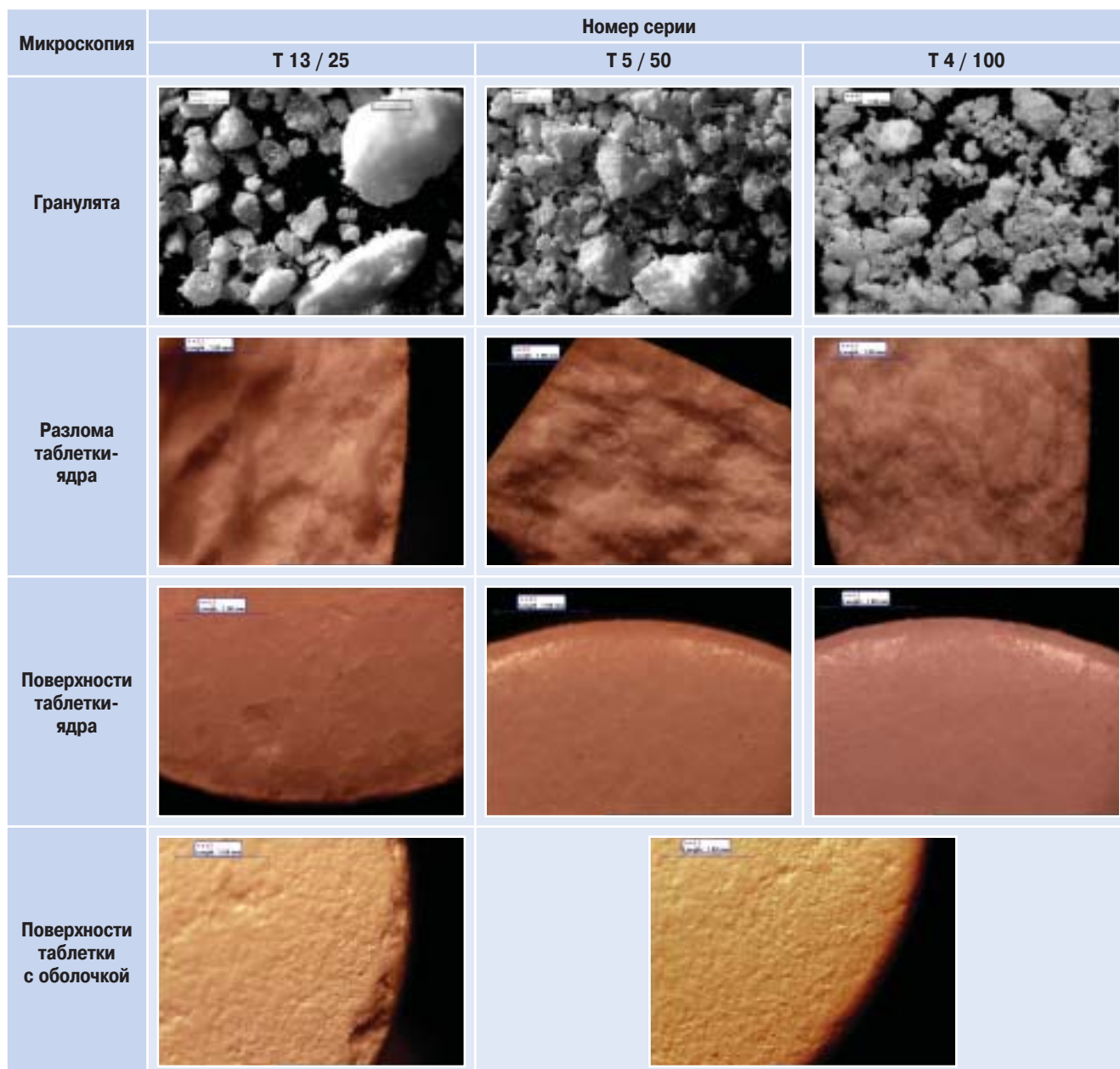


Рис. 5. Сравнение микроскопии гранулята, структуры разлома, поверхности таблеток-ядер и поверхности таблеток с оболочками

ментов, ограниченных трещинами, сопоставим с размером исходного гранулята.

По мере увеличения усилия компактирования снижается пористость, увеличиваются плотность и механическая прочность гранул, а также их размер, что приводит к уменьшению поверхностной площади гранулята. Поэтому добавленные к гранулятам Vivasol, Aerosil 200 Ph. и кальция стеарат должны менее равномерно распределяться в таблеточной массе, полученной из гранулята при 13 МПа, чем полученной

при 4 МПа. Меньшая прочность гранул, полученных при меньшем усилии компактирования, должна обеспечивать большую подверженность уплотнению, перегруппировке и пластической деформации гранул при таблетировании, чем таблеточная масса, содержащая более прочные гранулы. Тенденция к повышению прочности таблеток при уменьшении усилия компактирования и снижении скорости таблетирования (увеличение времени нахождения массы при максимальном усилии таблетирования) является

тому подтверждением. Дополнительным подтверждением влияния усилия компактирования на структурно-механические свойства таблеток парацетама является внешний вид таблеток после процесса нанесения пленочной оболочки (рис. 5). Таблетки T 13 / 25, в отличие от T 5 / 50 и T 4 / 85, имеют сколы – отколовшиеся фрагменты таблеток, сопоставимые по размеру с исходными гранулами, что косвенно свидетельствует о меньшей силе сцепления частиц в таблетках T 13 / 25 [8 – 10].

Несмотря на структурно-механические отличия таблеток и предполагаемые различные структурно-механические свойства гранул, таблетки с сопоставимой прочностью Т 13 / 25, Т 5 / 50 и Т 4 / 85 характеризуются подобными значениями времени дезинтеграции (7 – 8 мин) и не имеют существенных отличий в профилях высвобождения *in vitro* (рН 1,0 – 6,8), что, скорее всего, связано с высокой растворимостью пирасетама.

Вывод

Сухая грануляция с использованием метода роликового компактирования имеет ряд существенных преимуществ перед брикетированием с использованием таблеточного пресса и является альтернативой влажной грануляции. Параметры процесса роликового компактирования оказывают существенное влияние на свойства гранулята и впоследствии – на фармакотехнологические свойства таблеток. Так, на примере таблеток пирасетама было продемонстрировано влияние давления компактирования на фракционный состав гранулята, его насыпную и утраченную плотность, индекс Карра, а также на прочность таблеток, их структуру и внешний вид. ■

Литература

1. Aulton M. E. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd ed. – Edinburgh: , 2002. – P. 364–378, 397–440.
2. Чуешов В. И., Гладух Є. В., Сайко І. В. та ін. *Технологія ліків промислового виробництва*, 2-е вид. – Харків: НФаУ «Оригінал», 2012. – Ч. 1, С. 225–227.
3. Parikh D. M. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. – New York: Marcel Dekker, 2005. – P. 159–190.
4. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed. – New York, London: Informa Healthcare, 2007. – P. 3159–3176.
5. Qiu Y., Chen Y., Zhang G. G. Z., Liu L., et al. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. – New York, London: Academic Press, 2009. – P. 715–724.
6. Kleinebudde P. Roll Compaction: Pharmaceutical Applications // *European J. of Pharm. and Biopharmaceutics*. – 2004. – V. 58. – P. 317–326.
7. Mansa R. F., Bridson R. H., Greenwood R. W. et al. Using Intelligent Software to Predict the Effect of Formulation and Processing Parameters on Roller Compaction // *Powder Tech.* – 2008. – V. 181. – P. 217–225.
8. Freitag F., Kleinebudde P. How Do Roll Compaction affect the tableting behavior of inorganic materials? Comparison of four magnesium carbonates // *European J. of Pharm. Sci.* – 2003. – V. 19. – P. 281–289.
9. Soares L. A. L., Ortega G. G., Petrovick P. R. et al. Dry granulation and Compression of Spray-Dried Plant Extracts // *AAPS PharSciTech*. – 2005. – V. 6, N. 3. – Article 45 (<http://www.aapspharmscitech.org/>).
10. De Suza T. P., Gomez-Amoza J. L., Martinez-Pacheco R. et al. Compression Behaviour of Formulations from Phyllanthusniuri spray dried extract // *Pharmazie*. – 2006. – V. 61, N. 3. – P. 213–217.

