

# Оценка характеристик таблетирования порошковой смеси

Давид Пьяцца<sup>1</sup>, Торстен Цех<sup>1</sup>, Верена Гайзелхарт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория BASF SE, Людвигсхафен (Германия)

<sup>2</sup>Отдел технической поддержки стран Европы, Pharma Solutions, BASF SE, Лампертхайм (Германия)

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

## Введение

Процесс таблетирования заключается в прессовании порошковых смесей для производства таблеток. На стадии уплотнения определенное давление прессования снижает пористость порошка и приводит к образованию межчастичных связей, главным образом вследствие перераспределения частиц, пластической деформации и фрагментации. Уплотнение хрупких материалов происходит преимущественно путем фрагментации, в то время как пластические материалы деформируются путем пластического течения [1].

Во время разработки фармацевтической рецептуры для таблетирования необходимо знать характеристики прессуемости порошковой смеси, так как это позволяет оптимизировать рецептуру препарата с точки зрения устойчивости процесса и надежности характеристик высвобождения лекарственного средства [2].

Для оценки технологических характеристик смеси для таблетирования зачастую используют графики уплотняемости, на которых изображены показатели прочности на растяжение в зависимости от давления прессования. Несмотря на то что такие диаграммы используют для оценки уплотняемости продукта, они все же не способны полностью объяснить потенциал образования связей между частицами порошка.

Для проведения анализа технологичности смеси для таблетирования (а также качества процесса таблетирования) рекомендовано

также определять способность к соединению и прессуемость. Для этого используют три диаграммы:

- График уплотняемости: прочность на растяжение в зависимости от давления прессования.
- График прессуемости: относительная плотность в зависимости от давления прессования.
- График способности к соединению: прочность на растяжение в зависимости от относительной плотности.

Использование указанных диаграмм позволяет понять характеристики таблетирования порошковой смеси. По графику прессуемости выявляют способность смеси к уплотнению, в то время как по данным графика способности к соединению определяют потенциал преобразования данного уплотнения в прочность таблетки [3].

Цель данного исследования – оценка трех диаграмм на практическом примере для анализа характеристик таблетирования порошковых смесей. Кроме того, изучено влияние времени перемешивания для демонстрации последствий чрезмерного смешивания.

## Материалы и методы

В качестве модельных вспомогательных веществ использованы лактоза, агломерированная с поливинилпирролидоном К 30 (Ludipress® LCE; рис. 1, BASF), и микрокристаллическая целлюлоза (Avicel® PH-102; рис. 2, FMC). К каждому компоненту добавляли 0,5 % магния стеарата (Bärlocher).

Затем каждую рецептуру перемешивали в течение 2 или 20 мин в барабанном смесителе (Turbula® T2C, Bachofen).

## Таблетирование

Процесс таблетирования выполняли с помощью однопуансонного пресса XP 1 (KORSCH) с использованием плоскоцилиндрических пуансонов диаметром 10 мм. Установленные и точно регистрируемые силы прессования составляли около 5, 10, 15, 20, 25 и 30 кН (соответствующие давлению прессования от 62,5 до 381,2 МПа). Тестирование проводили при скорости таблетирования 20 таблеток в 1 мин. Все таблетки (20 единиц) были проанализированы с помощью автоматического тестера (HT100, Sotax).

## 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) измеряли при температуре 23,0 °C ± 0,1 К и давлении заполнения 19,5 psig (фунт / кв. дюйм, манометрических). Анализ был остановлен при достижении показателя 0,020 psig / мин [3].

## Результаты и обсуждение

Ludipress® LCE является агломерированным и хрупким материалом. Во время прессования он фрагментируется с образованием новых межчастичных связей. Дан-

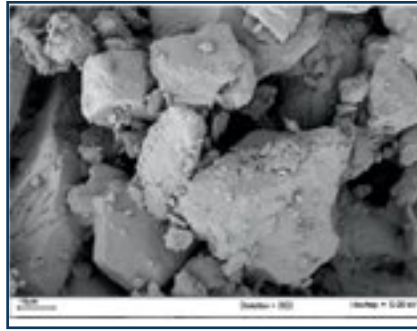
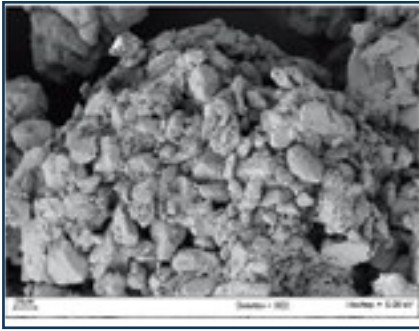


Рис. 1. Изображения Ludipress® LCE, полученные с помощью растрового электронного микроскопа (детектор ВЭ, 5 кэВ, 12 нм Pt)

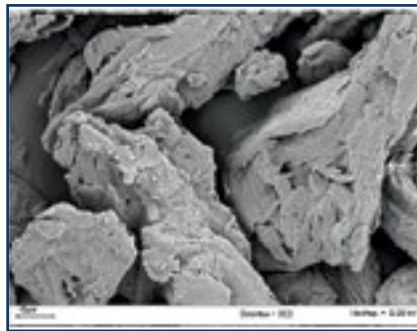
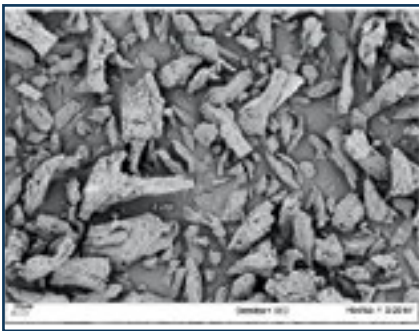


Рис. 2. Изображения Avicel® PH-102, полученные с помощью растрового электронного микроскопа (детектор ВЭ, 5 кэВ, 12 нм Pt)

ные на диаграмме уплотняемости (рис. 3) свидетельствуют об отличной таблетуемости материала. Повышение давления прессования приводит к образованию таблеток с более высокой прочностью на растяжение. Учитывая, что для процесса нанесения покрытия прочность таблеток должна составлять не менее 1,8 Н / мм<sup>2</sup>, необходимая прочность достигается при давлении прессования около 80 – 100 МПа. Полученные результаты не зависели от времени перемешивания.

Данные на диаграмме прессуемости свидетельствуют о постоянно возрастающем уплотнении (снижении пористости) при повышении давления прессования. При сравнении двух временных интервалов смешивания установлено, что таблетки из состава, смешиваемого в течение 20 мин, имели более низкую пористость при определенном давлении прессования. Это указывает на покрытие агломератов лубрикантом с последующим улучшением их сыпучести.

Порошковое покрытие из магния стеарата не оказало никакого влияния на свойства соединения. Дробление агломератов в процессе прессования с учетом их хрупкости приводит к постоянному образованию новых, непокрытых поверхностей, которые легко образуют межчастичные связи.

Микросталлическая целлюлоза является пластическим материалом, проявляющим под давлением вязкоэластичные свойства. Данное вспомогательное вещество состоит из волокнообразных, неагрегированных частиц. Из графика уплотняемости (рис. 4) следует, что при весьма низких показателях давления прессования достигаются сравнительно высокие значения прочности на растяжение. Однако давление прессования свыше 180 МПа не оказало практически никакого влияния на прочность на растяжение. Помимо этого было обнаружено явное различие между двумя временными интервалами смешивания.

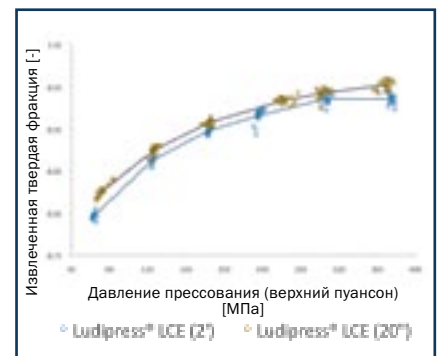
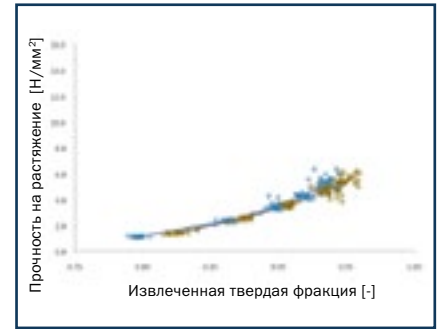


Рис. 3. Графики уплотняемости, прессуемости и способности к соединению смесей на основе Ludipress® LCE, сравнение двух временных интервалов смешивания, 2 и 20 мин (отдельные значения и среднее значение, n = 20)

Из данных графика прессуемости следует, что давление прессования свыше 180 МПа не привело к дополнительному уплотнению. Отсутствие возможности дальнейшего уплотнения материала приводит к выравниванию кривых прочности на растяжение в графике уплотняемости. В то же время прессуемость обоих составов была одинаковой и не зависела от длительности смешивания.

Данные на графике способности к соединению указывают на то,

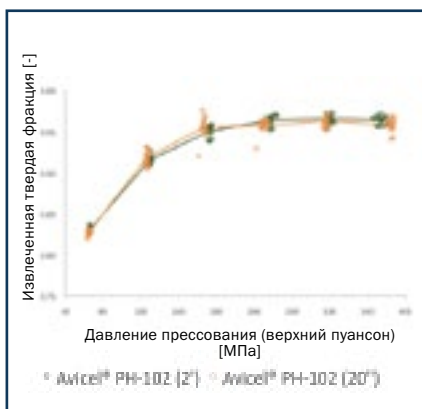
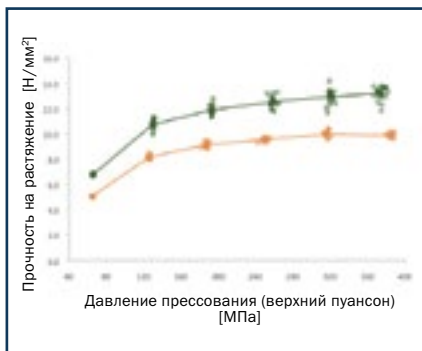
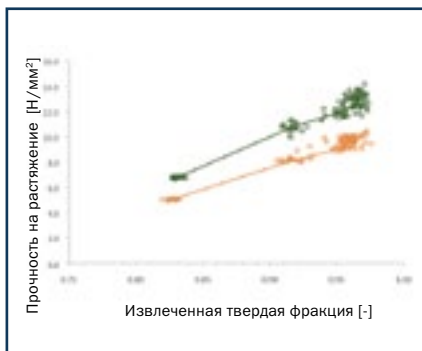


Рис. 4. Графики уплотняемости, прессуемости и способности к соединению смесей на основе Avicel® PH-102, сравнение двух временных интервалов смешивания, 2 и 20 мин (отдельные значения и среднее значение, n = 20)

что уплотнение материала может быть эффективно преобразовано в прочность таблетки. При стабильном уровне твердой фракции (пористости) значение прочности на растяжение остается неизменным даже при более высоких показателях давления прессования. Кроме того, из данных диаграммы следует, что время перемешивания оказало заметное влияние на способность к соединению. Прессование микрокристаллической целлюлозы с учетом ее вязкоэластичных свойств происходит без фрагментации (и без образования новых, непокрытых поверхностей). Как следствие, более активное внедрение лубриканта через 20 мин после смешивания препятствовало образованию межчастичных связей. Данный эффект описан как чрезмерное смазывание.

### Заключение

Под уплотняемостью (таблетироваемостью) подразумевается способность порошка к уплотнению под влиянием давления прессования с образованием таблетки, имеющей определенную прочность на растяжение. Изучение уплотняемости материала дает представление о его механических свойствах. Прессуемость описывает способность материала к уменьшению объема под влиянием давления. Под способностью к соединению подразумевается способность порошковой смеси к образованию таблеток определенной прочности, достигаемой в результате уплотнения.

Сочетание графиков уплотняемости, прессуемости и способности к соединению дает исчерпывающее представление о характеристиках процесса таблетирования порошковой смеси. В связи с фрагментацией и образованием новых поверхностей агломераты на основе Ludipress® LCE были нечувствительны к чрезмерному смазыванию. При этом микрокристаллическая целлюлоза вследствие ее вязкоэластичных свойств проявляла склонность к чрезмерному смазыванию. ■



### 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. 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).
2. Agnese Th., Cech Th., Hart J. How to evaluate the compactability characteristics of a powder blend; 1st Industry meets Academia – Unlocking the Potential for Innovation; April 13 – 14, 2016; UCL School of Pharmacy, London, UK.
3. Piazza D., Cech Th. J. How to investigate the tableting characteristics of a powder blend; 1st Industry meets Academia – Unlocking the Potential for Innovation; April 13 – 14, 2016; UCL School of Pharmacy, London, UK.
4. DIN EN ISO 1183-3 (Gas-Pyknometer).