

Оценка прессуемости порошковой смеси

Торстен Агнезе, Торстен Цех

Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория BASF SE,
Людвигсхафен (Германия)

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

В целях обеспечения высвобождения активного фармацевтического ингредиента в соответствии с требуемым профилем таблетки должны соответствовать ряду требований. Указанный параметр, как правило, зависит от прочности таблетки на раздавливание. Устойчивость таблеток к механическим воздействиям оказывает значительное влияние также на качество и надежность таких процессов, как нанесение покрытия и упаковка. Поэтому в процессе разработки состава рецептуры очень важной является оценка характеристик таблетирования порошковой смеси. Диаграммы, отображающие зависимость прочности таблетки от применяемого давления прессования, являются важнейшим инструментом оценки и оптимизации эффективности порошковой смеси с точки зрения процесса таблетирования.

Для получения стабильной рецептуры необходимо глубокое понимание характеристик таблетирования порошковой смеси. Это также важно при осуществлении других проектов разработки схожих лекарственных форм (например, перорально диспергируемых таблеток – ОДТ). Однако, опираясь на опыт, обязательным условием является применение стандартизированных методов анализа, не зависящих от размеров таблеток.

Цель данного исследования заключалась в пояснении того, как необходимо проводить анализ характеристик уплотняемости (таблетуемости) для сопоставления различных смесей для таблетирования. В качестве кон-

кретного примера использовали два состава для ОДТ [1, 2].

Материалы и методы

Цетиризина гидрохлорид (Selectchemie) и лоперамида гидрохлорид (Selectchemie) были использованы для разработки ОДТ. Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) добавляли к таблетуемой смеси после гранулирования.

В качестве наполнителя использовали гранулы, полученные путем агломерации мелкого порошка лактозы (GranuLac® 230, Meggle Pharma) с клейстером из нативного кукурузного крахмала (C*PharmGel™, Cargill) в качестве связывающего вещества [3, 4]. Мелкий порошок поперечно-сшитого поливинилпирролидона (кросповидон, Kollidon® CL-SF, BASF) добавляли после гранулирования в качестве дезинтегранта. Затем

в таблетуемую смесь вводили лубрикант магния стеарат (Bärlocher). Подробное описание состава приведено ниже (табл. 1, 2).

Влажная грануляция

Процессы влажной грануляции осуществляли с помощью высокоскоростного смесителя-гранулятора (Diosna P 1/6, Dierks&Söhne) при скорости лопастной мешалки 200 об / мин и чоппера 2000 об / мин. Добавление связывающего раствора на водной основе производили в течение 120 с, после чего материал гранулировали на протяжении 180 с. Влажные агломераты были пропущены через вибрационное сито (отверстия 1,6 мм, AR 400, ERWEKA), просушены на поддоне (в условиях окружающей среды) и затем просеяны через сито с отверстиями 0,8 мм.

Таблица 1.
Состав ОДТ на основе цетиризина гидрохлорида

Компонент	Концентрация, %
Цетиризина гидрохлорид	5,00
Лактоза (мелкий порошок)	82,81
Кросповидон (сверхмелкий порошок)	10,00
Нативный кукурузный крахмал	1,69
Стеарат магния	0,50

Таблица 2.
Состав ОДТ на основе лоперамида гидрохлорида

Компонент	Концентрация, %
Лоперамида гидрохлорид	2,00
Лактоза (мелкий порошок)	87,75
Кросповидон (сверхмелкий порошок)	10,00
Нативный кукурузный крахмал	1,75
Магния стеарат	0,50

Таблетирование

Таблетирование было выполнено на однопуансонном таблеточном прессе XP 1 (Korsch) с использованием плоских фасеточных пуансонов диаметром 6,0 мм (лоперамида гидрохлорид) и 8,0 мм (цетиризина гидрохлорид). Сила прессования составляла от 1 до 7 кН (соответствующие давлению прессования от около 40 до 240 МПа) при скорости таблетирования 20 таблеток в 1 мин. Таблетки (20 единиц) анализировали с помощью автоматического тестера (HT100, Sotax).

Результаты и обсуждения

Два АФИ значительно отличаются по внешним характеристикам: цетиризина гидрохлорид представляет собой мелкие, отчасти агрегированные частицы со значительной площадью поверхности (рис. 1), в то время как частицы лоперамида гидрохлорида обладают более пластинчатой, кристаллической структурой (рис. 2). Принимая во внимание различия в морфологии и распределении размера частиц двух веществ, представлялось вероятным, что тип используемого АФИ мог оказать влияние на характеристики таблетирования.

Для оценки характеристик таблетирования была подготовлена диаграмма уплотняемости, отображающая зависимость прочности таблетки на раздавливание от давления прессования (рис. 3). Согласно данной диаграмме таблетки на основе составов из цетиризина гидрохлорида обладали более низкой прочностью на раздавливание, чем таблетки, содержащие лоперамида гидрохлорид. В то же время необходимо учитывать, что размеры таблеток с различными АФИ также отличались. Диаметр таблеток из ло-

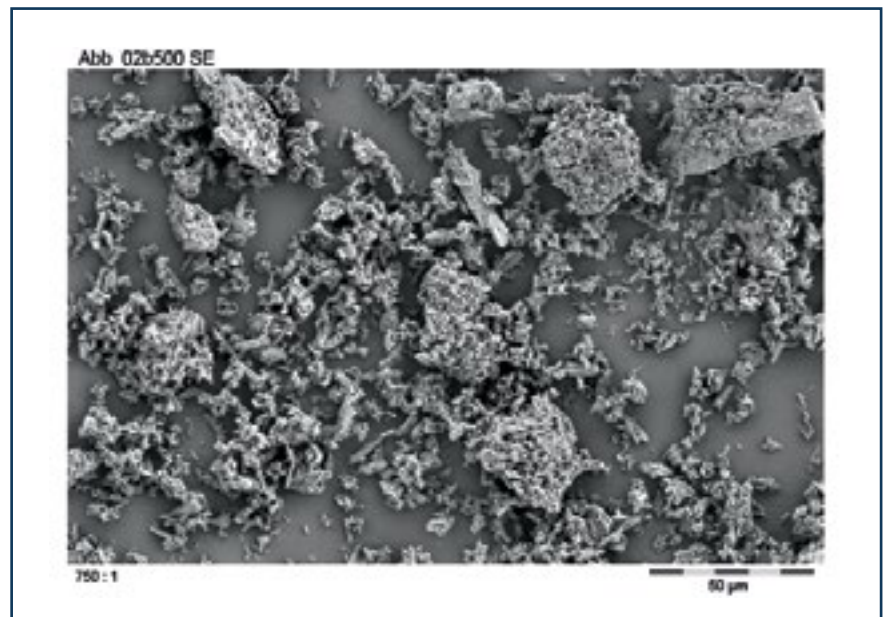


Рис. 1. Изображение цетиризина гидрохлорида, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, ДВЭ, 5 кэВ)

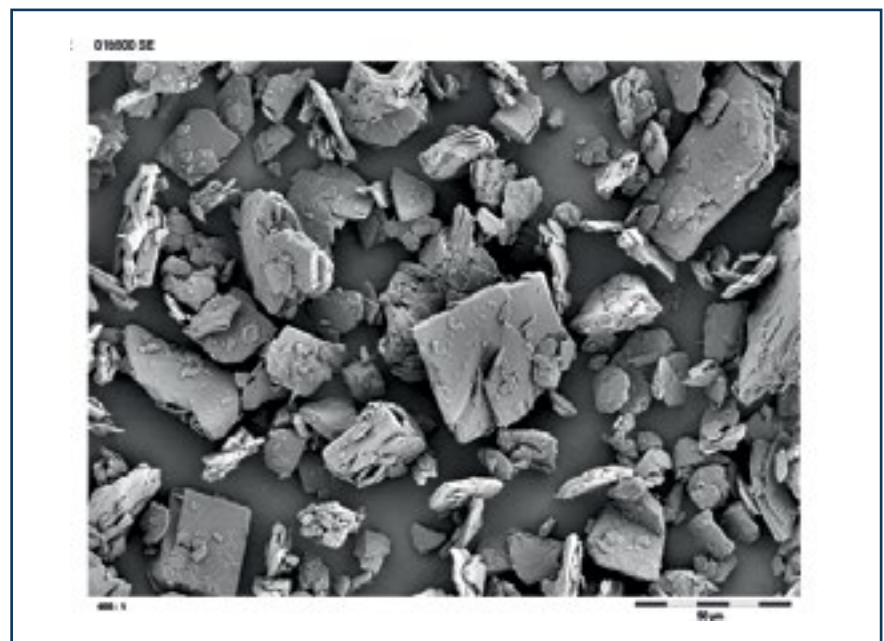


Рис. 2. Изображение лоперамида гидрохлорида, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, ДВЭ, 5 кэВ)

пирамида гидрохлорида составлял 6 мм, в то время как из составов на основе цетиризина гидрохлорида – 8 мм. В результате одной и той же силе прессования, оказанной на таблетлируемую смесь, соответствовали различные показатели давления прессования.

Сила прессования является одним из устанавливаемых параметров таблеточного пресса. По этой причине обычно ее применяют в диаграммах уплотняемости. Однако для сравнения характеристик таблетирования порошковых смесей при производстве таблеток разного размера необходимо принимать во внимание также их размеры. Для надлежащего выполнения данного задания сила прессования должна быть преобразована в давление прессования (уравнение 1).

При построении графика зависимости прочности на раздавливание от давления прессования (рис. 4) достигается нормализация кривой таблетлируемости и оба состава представляются более похожими. Однако при указанной адаптации диаграммы принимают во внимание лишь диаметр без учета различия в общем объеме таблетки. Рецепт ОДТ на основе цетиризина гидрохлорида содержала 200 мг активного вещества, в то время как рецептура лоперамида гидрохлорида – 100 мг активного вещества при половине массы таблетки. Таким образом, для получения диаграммы, позволяющей надлежащим образом сопоставить оба препарата, было также необходимо нормировать значения прочности на раздавливание. Это было сделано путем расчета поперечного сечения таблеток и преобразования прочности на раздавливание в прочность на растяжение (уравнение 2) [5].

Диаграмма уплотняемости, отображающая прочность на растяжение в зависимости от давления прессования, позволила провести тщательное сравнение двух рецептов (рис. 5). Нормирование обеих осей предоставило прочную основу для надлежащего проведения

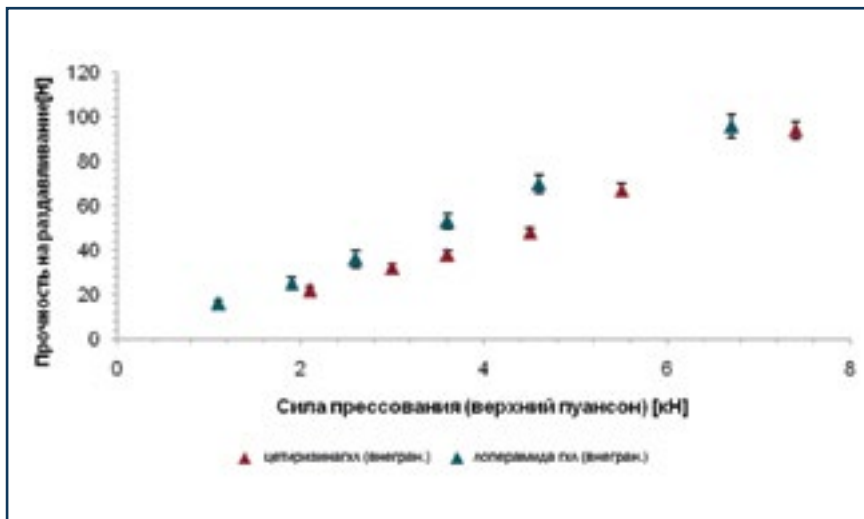


Рис. 3. Прочность на раздавливание в зависимости от силы прессования

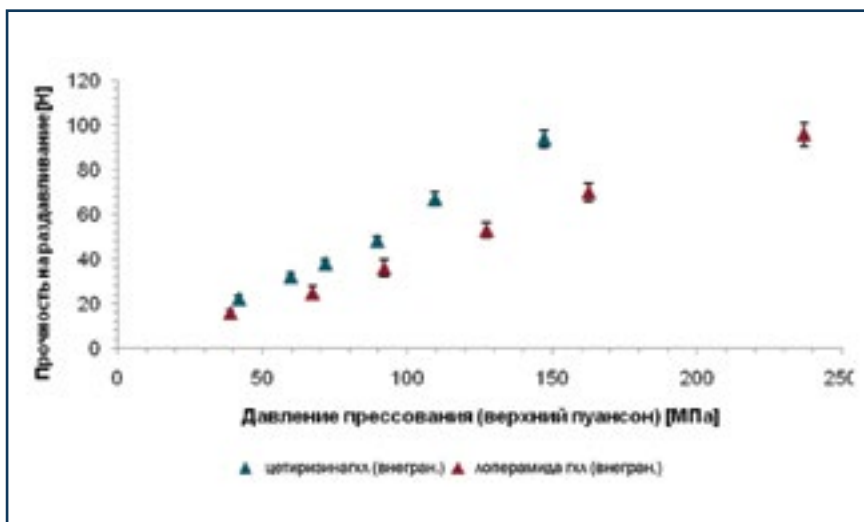


Рис. 4. Прочность на раздавливание в зависимости от давления прессования

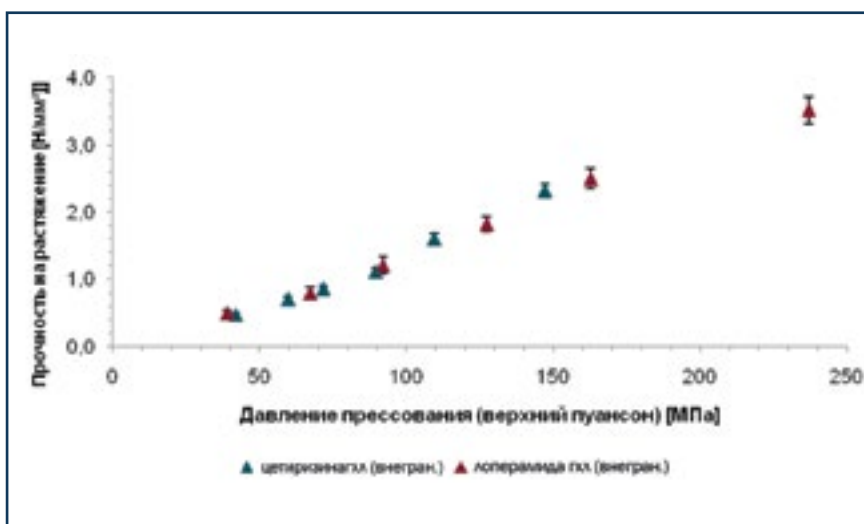


Рис. 5. Прочность на растяжение в зависимости от давления прессования

$$\text{Давление прессования [МПа]} = \frac{\text{Сила прессования [кН]}}{\text{Площадь поверхности пуансона [мм}^2\text{]}}$$

Уравнение 1. Расчет давления прессования

$$\text{Прочность на растяжение} \left[\frac{\text{Н}}{\text{мм}^2} \right] = \frac{2 \cdot \text{прочность на раздав. [Н]}}{\pi \cdot \text{высота таблетки [мм]} \cdot \text{диаметр таблетки [мм]}}$$

Уравнение 2. Расчет прочности на растяжение

сравнительного анализа. Очевидно что свойства таблетирования обеих рецептур одинаковы. Это представляется обоснованным, так как содержание АФИ в них было достаточно низким.

Следует учитывать, что прочность таблеток на раздавливание изменяют непосредственно, а прочность на растяжение рассчитывают с помощью двух параметров (прочность на раздавливание и высота таблетки), напрямую зависящих от давления прессования. Использование последнего из упомянутых параметров в диаграмме уплотняемости приводит к более значимой крутизне наклона функции.

Заключение

Диаграмма уплотняемости является идеальным инструментом для сравнения свойств таблетирования различных порошковых смесей. Однако предпосылкой для

надлежащего исследования является нормирование осей. В целях получения результатов, не зависящих от размеров таблеток, необходимо преобразовать силу прессования в давление прессования и прочность на раздавливание в прочность на растяжение.

Изображение прочности на растяжение как функции давления прессования позволяет сравнить характеристики таблетирования различных препаратов независимо от размеров таблеток, что является важнейшим инструментом разработки состава препаратов. Однако нужно учитывать, что данная функциональность носит косвенный характер. Следовательно, при наличии существенных различий для понимания основополагающих причин необходимо ввести дополнительные диаграммы (прессуемости и способности к соединению) [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
www.aurora-pharma.com

Список литературы:

1. Agnese Th., Cech Th. Evaluating different manufacturing options to formulate loperamide HCl as orally disintegrating tablet; 1st European Conference on Pharmaceuticals: Drug Delivery; April 13 – 14, 2015; Reims, France.
2. Agnese Th., Cech Th. Formulating an orally disintegrating tablet carrying cetirizine HCl and evaluating advantages and disadvantages of different manufacturing procedures; 42nd Annual Meeting & Exposition of CRS; July 26 – 29, 2015; Edinburgh, Scotland.
3. Аньезе Т., Банг Ф., Цех Т., Мистри М. Исследование эффективности различных дезинтегрантов в составе ОДТ; 1st European Conference on Pharmaceuticals: Drug Delivery; 13 – 14 апреля, 2015; Реймс, Франция.
4. Agnese Th., Cech Th., Mistry M. Evaluating various wet binders to gain lactose based agglomerates applicable for orally disintegrating tablet formulations; 1st European Conference on Pharmaceuticals: Drug Delivery; April 13 – 14, 2015; Reims, France.
5. Fell J.T., Newton J.M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test; J Pharm Sci 59 (1970): 688 – 691.
6. Agnese Th., Bang F., Cech Th., Geiselhart V. 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.