

Оценка характеристик таблетирования порошковой смеси

Торстен Агнесе¹, Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Верена Гайзелхарт²

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

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

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Прессование представляет собой общий процесс уплотнения порошковых смесей для получения компактного материала. На стадии уплотнения определенное давление прессования снижает пористость порошка и приводит к образованию межчастичных связей, главным образом вследствие перераспределения частиц, пластической деформации и фрагментации. В отличие от процесса сухой грануляции (например, брикетирования или роликового компактирования), с помощью которого производятся агломераты неопределенной индивидуальной формы, процесс таблетирования направлен на компактирование порошковых смесей с получением тела конкретной формы. Применение формирующих элементов (пуансонов и матриц) при прессовании позволяет непосредственно получить твердые тела определенной формы (таблетки или капли).

В процессе прессования уплотнение хрупких материалов происходит преимущественно путем фрагментации, в то время как пластические материалы деформируются путем пластического течения. Данная деформация порошкообразных смесей часто является зависимой от времени [1]. Временная зависимость возникает в результате релаксации напряжения после прессования материалов, претерпевающих преимущественно пластическую деформацию. Пластичность определяет степень деформации твердого материала, которая предшествует его разрушению.

Во время разработки фармацевтического состава таблетирования

Таблица. Состав рецептуры для таблетирования

Компонент	Концентрация, %	Функция
Кофеин в гранулах 0,2 – 0,5	15,5	АФИ
Ludipress® LCE	79,0	Наполнитель
Kollidon® VA 64 Fine	5,0	Сухое связующее
Магния стеарат	0,5	Смазывающее вещество

необходимо глубокое понимание характеристик прессуемости порошковой смеси для оптимизации состава препарата с точки зрения устойчивости процесса и надежности характеристик высвобождения лекарственного вещества [2]. Как правило, для исследования свойств порошковой смеси, прессуемой в таблетки, применяются графики уплотняемости (таблетуемости). Однако зависимость прочности на растяжение полученных таблеток от давления прессования (представленная на графике) является лишь косвенной, в результате чего с ее помощью невозможно объяснить причину возникновения определенных явлений (как, например, сверхпрессование или чрезмерное смазывание).

Цель данного исследования – разъяснить возможные методики, используемые для изучения свойств таблетирования порошковой смеси.

Материалы и методы

В качестве модельного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) использовали кофеин в гранулах 0,2 – 0,5 (BASF). Наряду с АФИ в состав препарата входили также такие компоненты как агломерированная лактоза (Ludipress® LCE, BASF) в качестве наполнителя, ко-

повидон (Kollidon® VA 64 Fine) как сухое связующее и магния стеарат (Bärlocher) как смазывающее вещество (таблица).

Таблетирование

Прессование выполняли на однопуансонном таблеточном прессе XP 1 (Korsch) с использованием плоских фасеточных пуансонов диаметром 12 мм.

Установленные и точно регистрируемые силы прессования составляли около 5,0, 7,5, 10,0, 12,5 и 15 кН (соответствующие давлению прессования от 40 до 133 МПа). Тестирование проводили при скорости таблетирования 20 таблеток в 1 мин. Все 20 таблеток анализировали 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 см³ (Micromeritics, Асси Рус 1340). Истинную плотность гранул (n = 3) измеряли при температуре 23 °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].

Оценка данных

При разработке состава и процесса таблетирования необходимо тщательно изучить характеристики таблетирования порошковых смесей. Графики уплотняемости – идеальный инструмент для данного исследования, однако предпосылкой для получения результатов, не зависящих от размера и формы таблеток, является нормирование значений осей. Таким образом, следует преобразовать силу прессования в давление прессования (уравнение 1) и раздавливающее усилие – в прочность на растяжение (уравнение 2) [4].

Однако необходимо учитывать, что зависимость, отображаемая на графике уплотняемости, является косвенной (рис. 1). С ее помощью невозможно объяснить основополагающие причины явных отличий между рецептурами или производственными процессами. По этой причине для надлежащего описания свойств таблетирования порошковой смеси помимо уплотняемости нужно проанализировать прессуемость и способность к соединению. Для этого необходимы три диаграммы: график уплотняемости (рис. 2), график прессуемости (рис. 3) и график способности к соединению (рис. 5).

Для понимания и характеристики процесса компактирования очень важными являются взаимоотношение между давлением прессования (уравнение 1), прочностью на растяжение (уравнение 2) и извлеченной твердой фракцией (уравнение 3), или пористостью (уравнение 4). Значение извлеченной твердой фракции является непосредственным результатом применяемого давления прессования. Аналогично этому прочность на растяжение напрямую зависит от извлеченной твердой фракции. Взаимосвязь между давлением прессования и результирующей прочностью на растяжение носит более косвенный характер.

Результаты и обсуждение

График уплотняемости

Под уплотняемостью подразумевается способность порошка к консо-

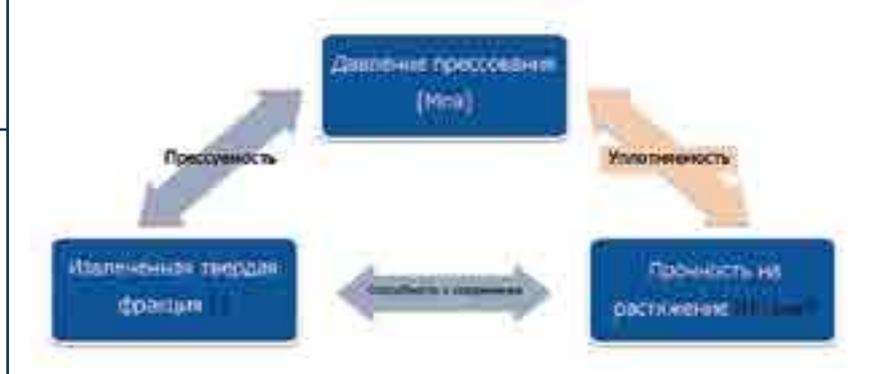


Рис. 1. Взаимосвязь уплотняемости, прессуемости и способности к соединению

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

Уравнение 1. Расчет давления прессования

$$\text{Прочность на растяжение [Н/мм²]} = \frac{2 \cdot \text{Прочность на раздавливание [Н]}}{\pi \cdot \text{Высота таблетки [мм]} \cdot \text{Диаметр таблетки [мм]}}$$

Уравнение 2. Расчет прочности на растяжение

$$\text{(Извлеченная) Твердая фракция [-]} = \frac{\text{Плотность таблетки [г/мл]}}{\text{Истинная плотность [г/мл]}}$$

Уравнение 3. Расчет (извлеченной) твердой фракции

$$\text{Пористость [-]} = 1 - \text{(Извлеченная) Твердая фракция [-]}$$

Уравнение 4. Расчет пористости

лидации под воздействием давления прессования с образованием таблетки определенной прочности. Характеристика уплотняемости дает отличное представление о механических свойствах материала. Она представлена в виде графика зависимости прочности на растяжение от давления прессования, так называемого графика уплотняемости (рис. 2). На данной диаграмме отображена эффективность оказанного давления прессования с точки зрения повышения прочности таблеток на растяжение. Как правило, высокие давления прессования способствуют прочности таблеток.

В то же время некоторые материалы при высоких значениях давления прессования могут проявлять низкую прочность вследствие сверхпрессования. Оно может возникнуть по двум причинам: если повышение давления прессования не приводит к дальнейшему уплотне-

нию (то есть снижению пористости) порошковой смеси или к образованию дополнительных межчастичных связей.

Каждый случай требует принятия различных мер. Для определения наиболее эффективных из них необходимо вычислить извлеченную твердую фракцию, создать диаграмму прессуемости и определить способность к соединению.

В представленном примере наблюдается практически линейная зависимость прочности на растяжение от давления прессования. Агломерированные ингредиенты, составляющие большую часть таблетлируемой рецептуры, как правило, уплотняются путем дробления с созданием новых поверхностей, образующих межчастичные связи.

График прессуемости

Под прессуемостью подразумевается способность материала к умень-

шению объема под воздействием давления. График прессуемости (рис. 3) описывает способность смеси для таблетирования к повышению плотности под воздействием возрастающего давления. На диаграмме отображена извлеченная твердая фракция в зависимости от давления прессования. Для вычисления извлеченной твердой фракции (или относительной плотности) следует определить значение истинной плотности непрессованного порошка. Извлеченная твердая фракция указывает на количество твердого материала в одной таблетке. Учитывая явление потенциальной релаксации таблетки после выталкивания / извлечения, необходимо делать различие между твердой фракцией при прессовании (сжатии в матрице) и при извлечении из матрицы. Как правило, для описания прессуемости используют последнюю (извлеченная твердая фракция).

Зная значение извлеченной твердой фракции (количество твердого материала в таблетке), можно также вычислить пористость таблетки. Значения пористости важны с точки зрения их взаимосвязи со временем распада или со свойствами растворения. Однако извлеченная твердая фракция и пористость описывают одно и то же свойство: способность порошковой смеси к уплотнению под воздействием давления прессования. Их диаграммы, однако, противоположны (рис. 3, 4).

В изучаемой рецептуре давление прессования эффективно переводится в уплотнение. Сверхпрессование не возникает даже при высоких значениях давления.

График способности к соединению

Способность к соединению описывает потенциал преобразования порошка при уплотнении в таблетки определенной прочности. График способности к соединению (рис. 5) является, пожалуй, самой важной диаграммой, описывающей способность порошковой смеси к преобразованию уплотнения в прочность таблетки.

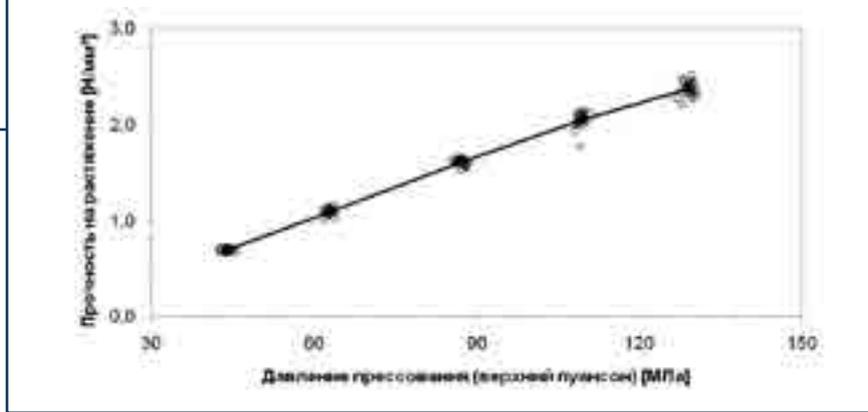


Рис. 2. График уплотняемости, отображающий прочность на растяжение в зависимости от давления прессования

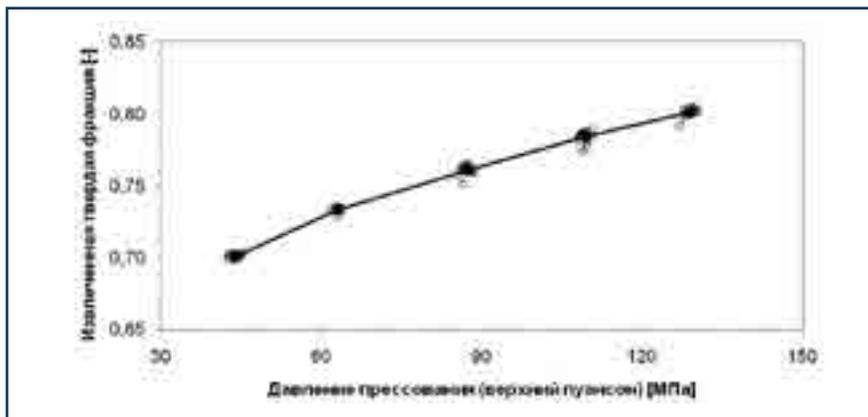


Рис. 3. График прессуемости, отображающий зависимость между извлеченной твердой фракцией и давлением прессования

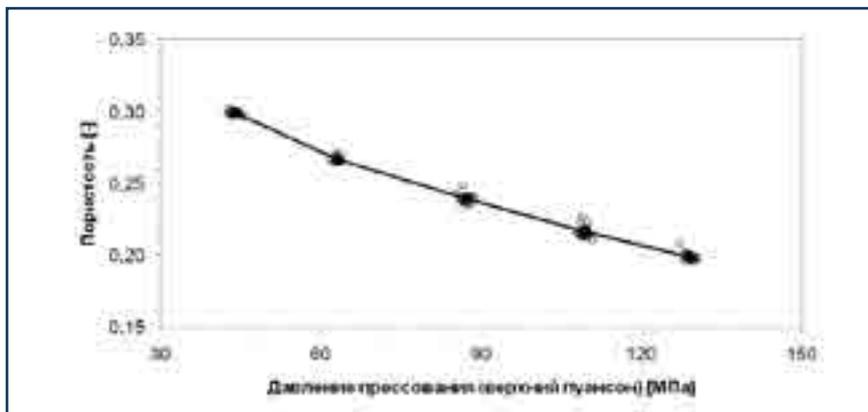


Рис. 4. График прессуемости, отображающий зависимость пористости от давления прессования

Отображение прочности на растяжение в зависимости от пористости (рис. 6) вместо извлеченной твердой фракции (рис. 5) приводит к кривой с противоположным наклоном. Однако конечный результат не меняется: график описывает преобразование уплотнения в прочность таблетки.

Достичь удовлетворительного качества таблеток можно при условии, что воздействие давления позволит получить приемлемую прочность на

растяжение при надлежащем значении извлеченной твердой фракции.

В указанном примере повышение уплотнения привело к значительно более высоким значениям прочности на растяжение. Практически линейная зависимость указывает на отсутствие сверхпрессования.

Заключение

Для описания технологичности таблетированной смеси зачастую при-

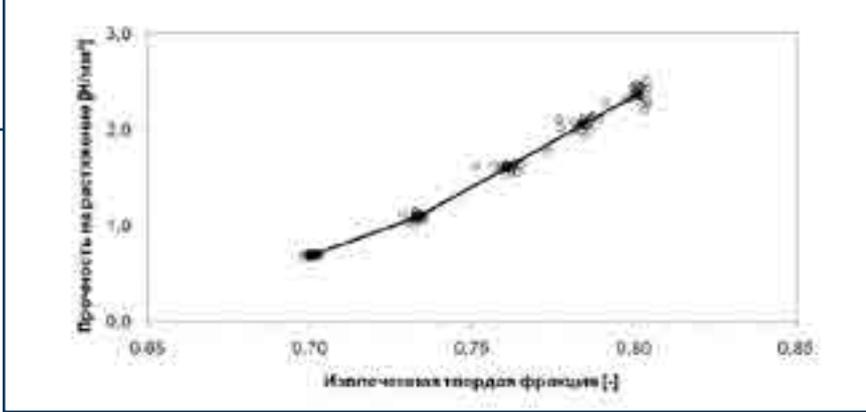


Рис. 5. График способности к соединению, отображающий зависимость прочности на растяжение от извлеченной твердой фракции

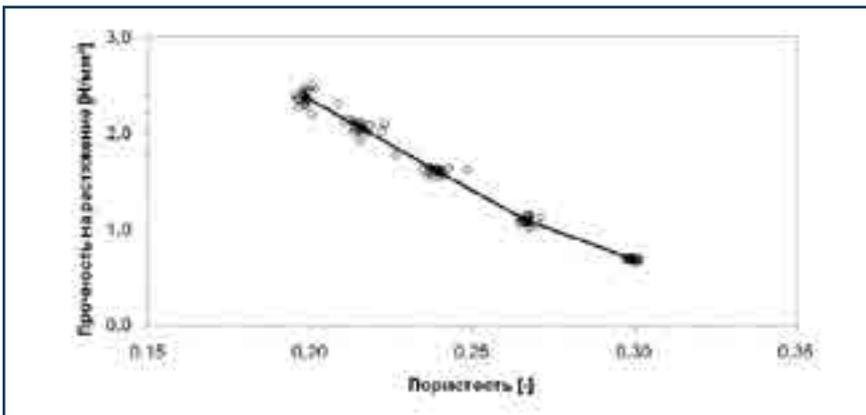


Рис. 6. График способности к соединению, отображающий зависимость прочности на растяжение от пористости

меняют графики уплотняемости, отображающие зависимость прочности на растяжение от давления прессования. Данная диаграмма, хоть ее и используют для оценки уплотняемости порошка, все же не способна полностью объяснить потенциал образования связей между частицами порошка.

Для проведения полноценного анализа технологичности смеси для таблетирования (а также определения качества процесса табле-

тирования) рекомендовано также исследовать способность к соединению и прессуемость. Для этого необходимы 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.

Благодаря использованию указанных трех диаграмм можно определить характеристики таблетирования порошкообразной смеси. График прессуемости описывает способность смеси к уплотнению, в то время как график способности к соединению дает представление о потенциале преобразования данного уплотнения в прочность таблетки. Это имеет важное значение для понимания таких явлений, как сверхпрессование или чрезмерное смазывание [5].



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. Десятаревская, 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. DIN EN ISO 1183-3 (Gas-Pyknometer).
4. Fell J. T., Newton J. M., Determination of tablet strength by the diametral-compression test; *J Pharm Sci* 59 (1970): 688 – 691.
5. Piazza D., Cech Th., Geiselhart V. How to use compactability, compressibility, and bondability plots to evaluate 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.