

Оценка эффективности внешнего введения лубрикантов при изготовлении готовой таблетированной формы из лекарственной субстанции Ibuprofen DC 85 W

Федерика Джатти¹, С. Фабрицио Консоли¹, Флориан Банг², Торстен Цех², Катерина Фунаро¹

¹ Отдел технологических разработок, департамент исследований и разработок IMA S.p.A. отделение Active (Одзанодел Эмилия (Болонья), Италия).

² Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, BASF SE (Людвигсхафен, Германия).

E-mail для корреспонденции: Giattif@ima.it

Введение

С недавних пор технологии непрерывного производства стали предметом интенсивного обсуждения и исследования для специалистов предприятий фармацевтической промышленности. Ключевым элементом в данном подходе является возможность непрерывной подачи рабочей смеси в высокоскоростной роторный таблеточный пресс для изготовления пилотных или промышленных партий продукции. Для достижения заданной цели требует-

ся либо постоянное добавление малых количеств смазывающих агентов к порошкообразной смеси, либо внешнее введение лубрикантов. Второй подход обладает рядом преимуществ, например, возможностью минимизации содержания лубриканта в таблетке, что позволяет снизить риск проявления несовместимости компонентов [1].

В данном исследовании в качестве модельного состава был использован ибупрофен для прямого прессования (Ibuprofen DC 85 W).

Свойства таблеток, получаемых при прессовании данного продукта, детально описаны в работах [2, 3], что позволяет применять его для оценки эффективности лубрикантов.

Цель исследования – сравнить эффективность внешнего и внутреннего способов введения лубрикантов, а также масштабировать производство при переходе от лабораторного таблеточного пресса к промышленному. В данной работе было исследовано влияние трех лубрикантов (магния стеарата, стеариновой кислоты и натрия стеарилфумарата) на усилие выталкивания и прочность таблеток.

Материалы и методы исследования

Ibuprofen DC 85 W (BASF) представляет собой готовую гранулированную смесь для прямого прессования (рис. 1), в состав которой входят ибупрофен (85%), связующее вещество (микрокристаллическая целлюлоза) и дезинтегрант (натрия кроскармеллоза). Для проведения прессования данной смеси необходимо только добавить заданное количество стандартного лубриканта (например, магния стеарата).

В данном исследовании была проведена оценка свойств трех различных лубрикантов: магния стеарата (Baerlocher), стеариновой кислоты (Kolliwax® S Fine, BASF) и натрия стеарилфумарата (Pruv®, JRS). В связи с различиями в эффективности смазывающих агентов их применяли в разных концентрациях.



Рис. 1. Микрофотография смеси Ibuprofen DC 85 W, полученная с помощью метода сканирующей электронной микроскопии (детектор вторичных электронов (SE), 5 кВ, 12 нмPt)

Для сохранения дозировки ибупрофена производили корректировку массы таблетки (табл. 1). Концентрацию лубрикантов при внутреннем способе введения определяли в ходе предварительной лабораторной работы по подбору составов со сходными значениями усилия выталкивания.

Испытания проводили с использованием пуансонов Euro-D. Для изготовления таблеток, содержащих 200 мг ибупрофена, использовали круглые двояковогнутые пуансоны диаметром 9 мм. Для изготовления таблеток с повышенной дозировкой (400 мг) применяли овальные двояковогнутые пуансоны диаметром 17 x 7 мм.

Первую серию экспериментов проводили на лабораторном роторном прессе (PREXIMA 80, IMA, Италия), оснащённом комбинированными турелью и матричным столом типа Euro-B / Euro-D (4 станции прессования для каждого формата). Данный тип оборудования обладает высокой применимостью в области разработки новых продуктов благодаря возможности использования пуансонов различных конфигураций.

Вторую серию экспериментов, направленную на масштабирование процесса, выполняли с использованием промышленного роторного пресса (PREXIMA 300, IMA, Италия), оснащённого турелью и матричным столом типа Euro-D (27 станций).

Все эксперименты (для обоих типов машин) проводили при предварительном усилии прессования, равном 2 кН, и четырех значениях основного усилия прессования: 6, 8, 10, 12 кН. Во время эксперимента по масштабированию процесса скорость загрузчика, скорость вращения ротора и время заполнения головки оставались постоянными.

В обоих экспериментах использовали одну и ту же систему внешнего введения лубрикантов (LUMS, IMA, Италия). Рабочие параметры системы подбирали таким образом, чтобы минимизировать количество

Таблица 1.

Составы и соответствующие массы готовых таблеток (дозировка ибупрофена – 200 или 400 мг)

Лубрикант	Содержание лубриканта, %	Содержание Ibuprofen DC 85 W, %	Масса таблетки, мг	
			200	400
Магния стеарат	0,5	99,5	236,7	473,4
Стеариновая кислота	4,0	96,0	244,7	489,4
Натрия стеарил-фумарат	3,5	96,5	243,5	487,0
Внешнее введение	Уточнено ниже	~100,0	235,3	470,6



Рис. 2. Система внешнего введения лубрикантов LUMS

Таблица 2. Настройки системы LUMS для пресса PREXIMA 80 с пуансонами обоих типов (значения указаны в следующем порядке: магния стеарат / стеариновая кислота / натрия стеарилфумарат)

Показатель	Единица измерения	9 мм	17 x 7 мм
Давление воздуха	бар	0,5 / 0,5 / 0,5	0,5 / 0,5 / 0,5
Частота вращения смесителя	об/мин	20 / 10 / 20	20 / 10 / 20
Тип шнека	мм	10 / 12 / 10	10 / 12 / 10
Количество напыляемого компонента	г/ч	418 / 750 / 373	347 / 1572 / 373
Частота вращения шнека	об/мин	100 / 45 / 100	80 / 108 / 100

Таблица 3. Настройки системы LUMS для пресса PREXIMA 300 с пуансонами обоих типов (значения указаны в следующем порядке: магния стеарат / стеариновая кислота / натрия стеарилфумарат)

Показатель	Единица измерения	9 мм	17 x 7 мм
Давление воздуха	бар	0,5 / 0,5 / 0,5	0,5 / 0,5 / 0,5
Частота вращения смесителя	об/мин	20 / 10 / 20	20 / 10 / 20
Тип шнека	мм	10 / 12 / 10	10 / 12 / 10
Количество напыляемого компонента	г/ч	347 / 750 / 341	420 / 1080 / 380
Частота вращения шнека	об/мин	80 / 45 / 80	108 / 80 / 108

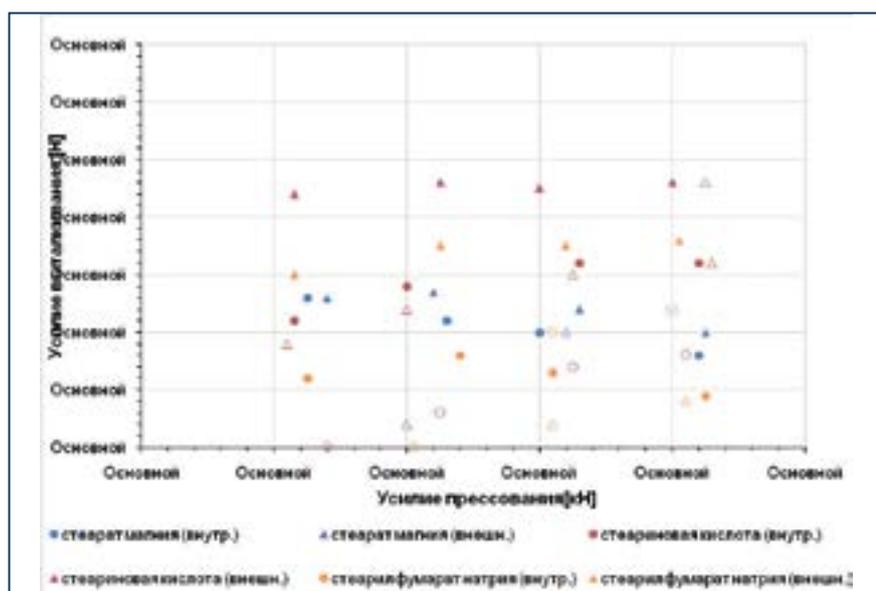


График 2. Зависимость среднего значения усилия выталкивания от средней величины усилия прессования и способа введения лубрикантов для пресса PREXIMA 300 при скорости вращения головки, равной 37 об/мин (результаты, полученные для пуансонов диаметром 9 мм, показаны закрашенными символами, для пуансонов 17 x 7 мм – незакрашенными)

вводимого лубриканта (рис. 2). Для введения заданных количеств лубрикантов с различными характеристиками потока использовали два типа шнеков.

Результаты и обсуждение

Исследованные составы продемонстрировали прекрасные технологические характеристики, позволяющие добиться постоянной массы таблетки с низким разбросом значений ($SD < 1\%$) независимо от размера таблетки и выбранного способа введения лубриканта – внутреннего (внутр.) или внешнего (внешн.).

В первую очередь было проведено прессование стандартных составов с внутренним введением лубриканта. Затем были определены рабочие параметры системы внешнего введения лубрикантов (LUMS) для обоих типов пуансонов. Обнаружено значительное сходство параметров технологического процесса при работе с магния стеаратом и натрия стеарилфумаратом. Для работы со стеариновой кислотой, отличающейся по сыпучести порошка, потребовалась дополнительная настройка системы. В целях регулирования вводимого количества лубриканта меняли как скорость смесителя, так и тип шнека (табл. 2 и 3).

Для последующего определения содержания магния стеарата и натрия стеарилфумарата полученные таблетки анализировали с помощью метода атомной абсорбционной спектроскопии (ААС). Результаты исследования подтвердили соответствие между заданными значениями концентраций и реальным составом таблеток, полученных при внутреннем введении лубриканта. В таблетках, полученных с использованием метода внешнего введения лубриканта, измеренное содержание магния стеарата составило 0,05 – 0,15 %. Содержание натрия стеарилфумарата не подлежало измерению, так как находилось ниже предела обнаружения.

Характеристикой, позволяющей судить об эффективности лубриканта, является усилие выталкивания таблеток после прессования. В

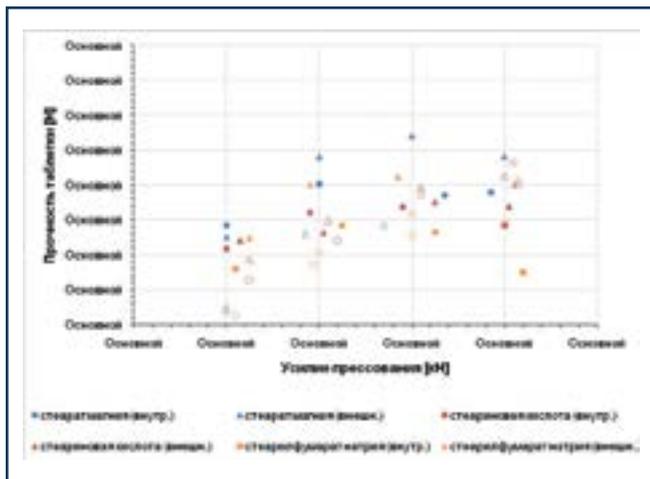


График 3. Зависимость среднего значения прочности таблетки ($N = 20$) от средней величины усилия прессования и способа введения лубрикантов для пресса PREXIMA 80 при скорости вращения головки, равной 50 об/мин (результаты, полученные для пуансонов диаметром 9 мм, показаны закрашенными символами, для пуансонов 17 x 7 мм – незакрашенными)

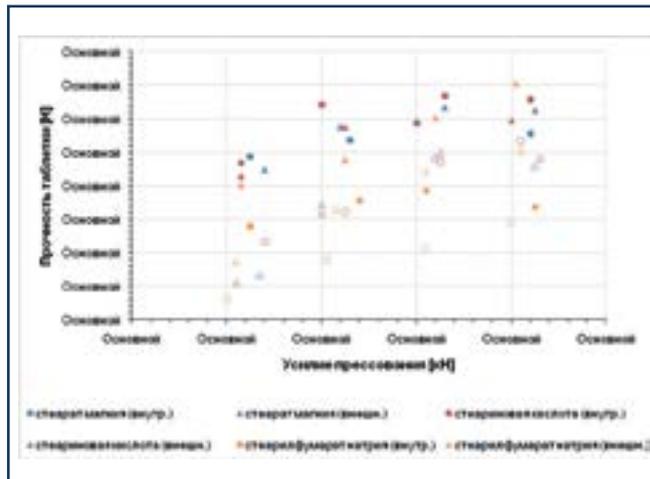


График 4. Зависимость среднего значения прочности таблетки ($N = 20$) от средней величины усилия прессования и способа введения лубрикантов для пресса PREXIMA 300 при скорости вращения головки, равной 37 об/мин (результаты, полученные для пуансонов диаметром 9 мм, показаны закрашенными символами, для пуансонов 17 x 7 мм – незакрашенными)

большинстве случаев значения усилия выталкивания при внешнем введении лубриканта незначительно превышали соответствующие значения для таблеток, полученных с помощью метода внутреннего введения лубриканта, оставаясь, тем не менее, в допустимом диапазоне. Однако основным фактором, влияющим на результаты, является тип использованного лубриканта, а не способ его введения. Независимо от способа введения лубрикантов увеличение усилия прессования практически не оказывало влияния на значение усилия выталкивания. Данные результаты и выводы применимы для обоих типов машин, использованных в данном исследовании (графики 1 и 2).

Способ введения лубрикантов влияет на такую характеристику качества, как прочность таблеток. Внешнее введение лубрикантов способствовало повышению прочности таблеток, заметному при больших значениях усилия прессования. Полученные результаты демонстрируют одинаковые особенности для обоих типов машин, использованных в данном исследовании (графики 3 и 4).



Фрагмент пресса модели IMA PREXIMA, оснащенного для подключения к системе LUMS



Увеличение скорости работы пресса PREXIMA 300 с 37 об/мин до 80 об/мин практически не повлияло на прочность таблеток и усилие выталкивания. Данный результат свидетельствует об устойчивости технологических характеристик рабочей смеси Ibuprofen DC 85 W, позволяющих организовать высокопроизводительный процесс без потребности в дополнительной настройке оборудования или подборе параметров процесса.

Вывод

Использование технологии внешнего введения лубрикантов переводит лекарственную субстанцию Ibuprofen DC 85 W для прямого прессования в разряд готовых рабочих смесей, что позволяет организовать

непрерывное производство таблеток без дополнительной стадии смешения.

Использование технологии внешнего введения лубрикантов дает возможность уменьшить количество лубрикантов в составе таблеток и повысить их прочность. Более того, данная технология не влияет на работу пресса, способствуя организации эффективного производства таблеток ибупрофена.

Доказано, что система LUMS является универсальным вспомогательным оборудованием, способным работать с различными типами лубрикантов. Также продемонстрирована простота масштабирования процесса (от пилотного пресса к промышленному), не требующая дополнительной настройки системы.

Тезисы представлены на:

III Европейской фармацевтической конференции, состоявшейся 25 – 26 марта 2019 г. в г. Болонья (Италия), European Pharma Application Lab | G-ENP / SE 578. ■



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



Контактная информация:

Украина: Зоран Бубало
Zoran@bubalo.rs
+380 (63) 442-56-48

Россия: «ИМА Эст Москва»
РФ, 121248, г. Москва,
Куззовский просп., 7/4 – 5, офис 20
+7 (495) 287-96-09

Список использованных источников:

1. Bharate S. S., Bharate S. B., Bajaj A. N. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review (Взаимодействия и несовместимость вспомогательных веществ с активными фармацевтическими ингредиентами: полный обзор); *J. Excipients and Food Chem.* 1 (3) 2010.
2. Bang F., Cech Th., Schindwein W. Evaluating critical quality attributes of direct compressible ibuprofen in a QbD approach (Определение ключевых критериев качества ибупрофена для прямого прессования в рамках подхода QbD («планирование качества»)); 10th PBP World Meeting, April 4 – 7, 2016; Glasgow, United Kingdom.
3. Bang F., Cech Th., Otterbach S., Rottmann N. Evaluating critical quality attributes of direct compressible Ibuprofen in a QbD approach on a rotary press (Определение ключевых критериев качества ибупрофена для прямого прессования на роторных машинах в рамках подхода QbD («планирование качества»)); 11th PBP World Meeting, March 19 – 22, 2018; Granada, Spain.