

## Оцінка ефективності пресування порошкової суміші

Торстен Агнезе<sup>1</sup>, Торстен Цех<sup>1</sup><sup>1</sup> Європейська фармацевтична прикладна лабораторія, Pharma Solutions, BASF SE (Німеччина).Відповідальний автор: [thorsten.cech@basf.com](mailto:thorsten.cech@basf.com)**Вступ**

З метою забезпечення вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) відповідно до необхідного профілю таблетки повинні відповідати низці вимог. Зазначений параметр зазвичай залежить від міцності таблетки щодо роздавлювання. Стійкість таблеток до механічних впливів позначається також на якість і надійність таких процесів, як нанесення покриття та упаковка. Тому в процесі розробки складу рецептури дуже важливою є оцінка характеристик таблетування порошкової суміші. Діаграми, що відображають залежність міцності таблетки від застосованого тиску пресування, є найважливішим інструментом оцінки та оптимізації ефективності поро-

шкової суміші з точки зору процесу таблетування.

Для отримання стабільної рецептури необхідно знати характеристики таблетування порошкової суміші. Це також важливо при здійсненні інших проєктів із розробки подібних лікарських форм (наприклад, перорально диспергованих таблеток – ОДТ). Однак, досвід показує, що обов'язковою умовою є застосування стандартизованих методів аналізу, які не залежать від розміру таблеток.

Мета цього дослідження – пояснити, як необхідно аналізувати характеристики ущільнюваності (таблетованості) для зіставлення різних сумішей для таблетування. Як конкретний приклад були використані два склади для ОДТ [1, 2].

**Матеріали і методи**

Для розробки ОДТ застосовували цетиризину гідрохлорид і лопераміду гідрохлорид (Selectchemie AG). АФІ додавали до таблетованої суміші після процесу гранулювання.

Як наповнювач використовували гранули, отримані шляхом агломерації дрібного порошку лактози (GranuLac® 230, Meggle Pharma), як зв'язуючу речовину – клейстер із нативного кукурудзяного крохмалю (C\*PharmGel™, Cargill) [3, 4]. Дрібний порошок поперечно-зшитого полівінілпіролідону (кросповідон, Kollidon® CL-SF, BASF) додавали після гранулювання як дезінтегрант. До таблетованої суміші вводили лубрикант магнію стеарат (Bärlocher). Детальний опис складу наведено нижче (табл. 1, 2).

**Таблиця 1.** Склад ОДТ на основі цетиризину гідрохлориду

Компонент	Концентрація, %
Цетиризину гідрохлорид	5,00
Лактоза (дрібний порошок)	82,81
Кросповідон (наддрібний порошок)	10,00
Нативний кукурудзяний крохмаль	1,69
Магнію стеарат	0,50

**Таблиця 2.** Склад ОДТ на основі лопераміду гідрохлориду

Компонент	Концентрація, %
Лопераміду гідрохлорид	2,00
Лактоза (дрібний порошок)	87,75
Кросповідон (наддрібний порошок)	10,00
Нативний кукурудзяний крохмаль	1,75
Магнію стеарат	0,50

**Волога грануляція**

Процес вологої грануляції здійснювали за допомогою високошвидкісного змішувача-гранулятора (Diosna P 1/6, Dierks & Söhne) за швидкості лопатевої мішалки 200 об/хв і чопера – 2000 об/хв. Додавання зв'язуючого розчину на водній основі проводили протягом 120 с, після чого матеріал був гранульований упродовж 180 с. Вологі агломерати пропускали через вібраційне сито (отвори 1,6 мм, AR400, ERWEKA), просушені на піддоні (за температури навколишнього середовища) і потім просіяні крізь сито з отворами 0,8 мм.

**Таблетування**

Процес таблетування проводили на однопуансонному таблет-

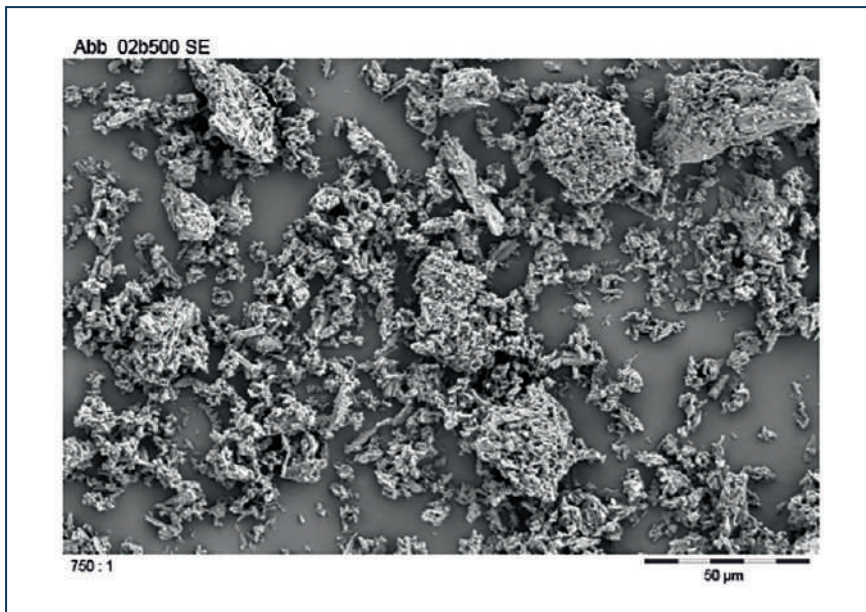


Рис. 1. Зображення цетиризину гідрохлориду під растровим електронним мікроскопом (РЕМ, ДВЕ, 5 кеВ)

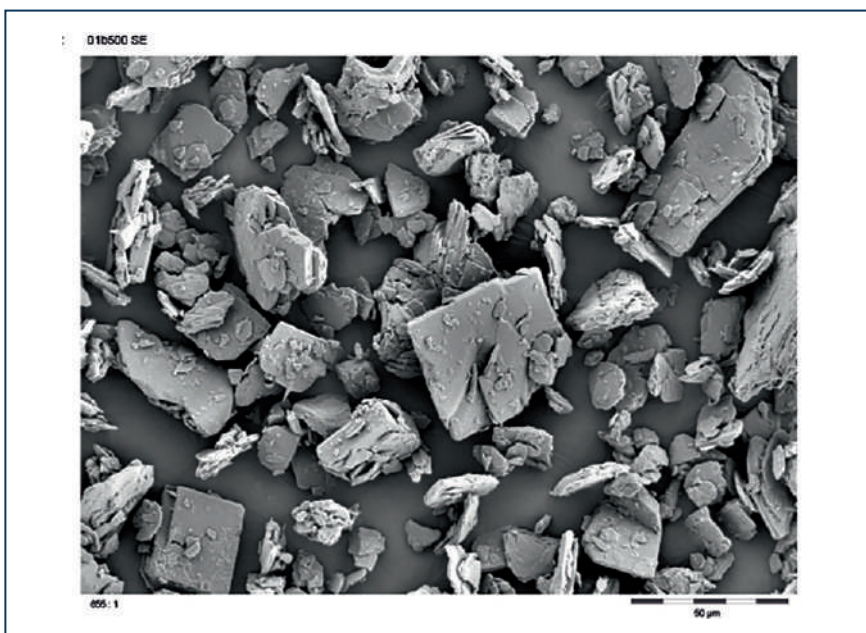


Рис. 2. Зображення лопераміду гідрохлориду під растровим електронним мікроскопом (РЕМ, ДВЕ, 5 кеВ)

ковому пресі ХР 1 (Korsch) із використанням плоских фасеткових пуансонів діаметром 6 мм (лопераміду гідрохлорид) і 8 мм (цетиризину гідрохлорид). Сила пресування становила від 1 до 7 кН (що відповідає тиску пресування від 40 до 240 МПа) за швидкості таблетування 20 таблеток на 1 хв. Таблетки (20 одиниць) аналізували за допомогою автоматичного тестера (НТ100, Sotax).

#### Результати та обговорення

Два АФІ значно відрізняються за зовнішніми характеристиками: цетиризину гідрохлорид – це дрібні, частково агреговані частинки зі значною площею поверхні (рис. 1), у той час як частки лопераміду гідрохлориду мають більш пластинчасту кристалічну структуру (рис. 2). З огляду на відмінності в морфології та розподілі розміру частинок двох речовин виявлялося ймовірним, що тип використаного АФІ міг вплинути на характеристики таблетування.

Для оцінки характеристик таблетування була підготовлена діаграма ущільненості, що відображає залежність міцності таблетки до роздавлювання від тиску пресування (рис. 3). Згідно з цією діаграмою таблетки на основі цетиризину гідрохлориду мали нижчу міцність щодо роздавлювання, ніж таблетки, що містили лопераміду гідрохлорид. У той же час слід урахувувати, що таблетки з різними АФІ також відрізнялися за розмірами. Діаметр таблеток на основі лопераміду гідрохлориду становив 6 мм, тоді як на осно-

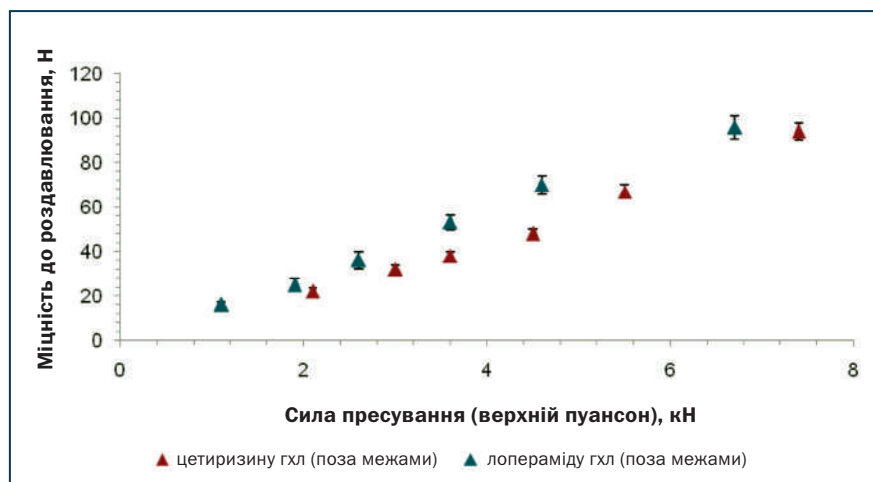


Рис. 3. Міцність до роздавлювання залежно від сили пресування

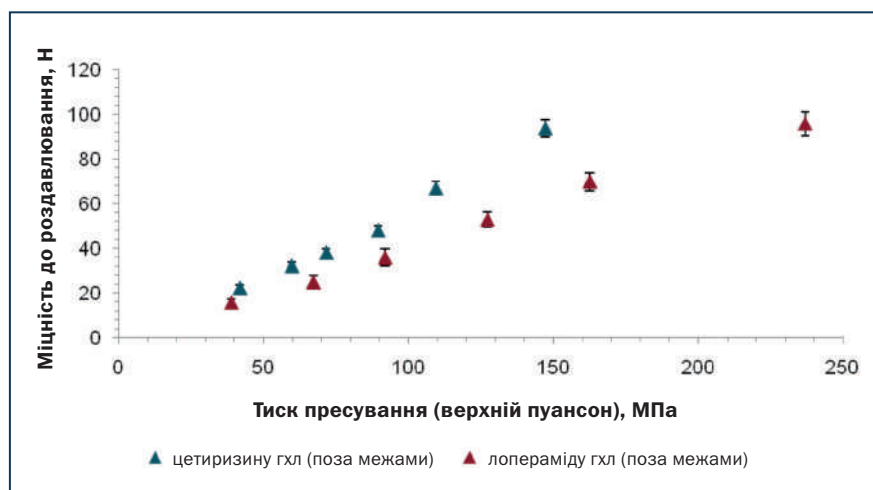


Рис. 4. Міцність до роздавлювання залежно від тиску пресування

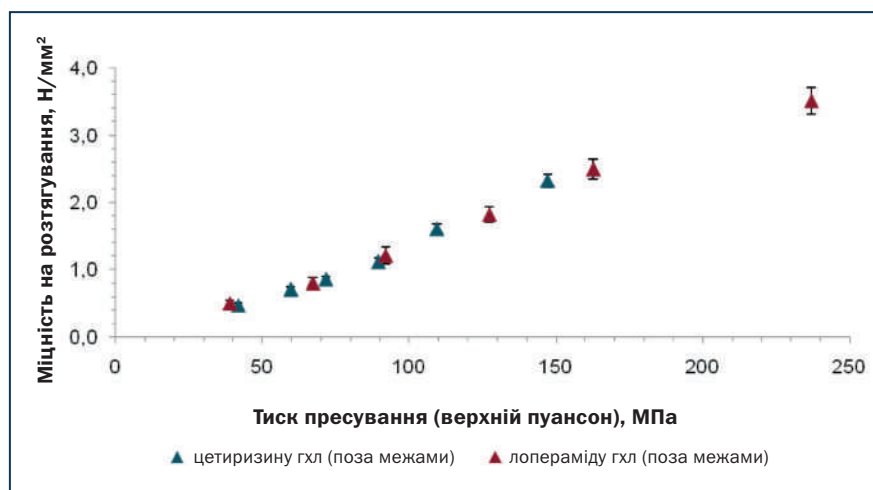


Рис. 5. Міцність на розтягування залежно від тиску пресування

ві цетиризину гідрохлориду – 8 мм. Отже, однієї і тій самій сили пресування, наданій на суміш, що таблетується, відповідали дуже різні показники тиску пресування.

Сила пресування є одним із встановлюваних параметрів таблеткового пресу, тому зазвичай її застосовують у діаграмах ущільненості. Однак для порівняння характеристик таблетування порошкових сумішей при виробництві таблеток різного розміру необхідно брати до уваги також їхні розміри. Для належного виконання цього завдання сила пресування має бути перетворена на тиск пресування (рівняння 1).

При побудові графіка залежності міцності на роздавлювання від сили пресування (рис. 4) було досягнуто нормалізації кривої таблетованості і більшої подібності обох складів. Однак у зазначеній адаптації діаграми взято до уваги лише діаметр без урахування відмінностей у загальному обсязі таблетки. Рецепт ОДТ на основі цетиризину гідрохлориду містила 200 мг активної речовини, тоді як рецепт лопераміду гідрохлориду містила 100 мг активної речовини при половині таблетки. Отже, для побудови діаграми, що дозволяє належним чином зіставити обидва препарати, також необхідно було нормалізувати значення міцності на роздавлювання. Це було зроблено шляхом розрахунку поперечного перерізу таблеток та перетворення міцності на роздавлювання на міцність на розтягування (рівняння 2) [5].

Діаграма ущільненості, що відображає міцність на розтягування залежно від тиску пресування, дозволила ретельно порівняти дві рецептури (рис. 5). Нормування обох осей надало міцну основу належного проведення порівняльного аналізу. Очевидно, що властивості таблетування обох рецептур є однако-

$$\text{тиск пресування (МПа)} = \frac{\text{сила пресування [кН]}}{\text{площа поверхні пуансона [мм}^2\text{]}}$$

Рівняння 1. Розрахунок тиску пресування

$$\text{міцність на розтягування [Н/мм}^2\text{]} = \frac{2 \cdot \text{міцність на роздавлювання [Н]}}{\pi \cdot \text{висота таблетки [мм]} \cdot \text{діаметр таблетки [мм]}}$$

Рівняння 2. Розрахунок міцності на розтягування

вими. Це видається обгрунтованим, оскільки вміст АФІ в них був дуже низьким.

Слід зважати на те, що міцність таблеток на роздавлювання безпосередньо вимірюють, тоді як міцність на розтягування розраховують за допомогою двох параметрів (міцність до роздавлювання та висота таблетки), що прямо залежать від тиску пресування. В результаті використання останнього із цих

параметрів у діаграмі ущільнюваності призводить до більш значущої крутості нахилу функції.

### Висновки

Діаграма ущільнення виступає найбільш точним інструментом для порівняння властивостей таблетування різних порошкових сумішей. Проте передумовою належного дослідження є нормування осей. Для отримання результатів, що не залежать

від розмірів таблеток, є необхідним перетворення сили пресування на тиск пресування і міцності на роздавлювання до міцності на розтягування. Зображення міцності на розтягування як функції тиску пресування дозволяє порівняти характеристики таблетування різних препаратів незалежно від розмірів таблеток, що є найважливішим інструментом розробки складу препаратів. Однак потрібно враховувати, що така функціональність має непрямий характер. Отже, за наявності значних відмінностей для розуміння основних причин необхідні додаткові діаграми (пресованість і здатність до з'єднання) [6].

### Список літератури:

1. Agnese Th., Cech Th. Evaluating different manufacturing options to formulate loperamide HCl as orally disintegrating tablet; 1st European Conference on Pharmaceutics: 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. Аньєзе Т., Банг Ф., Цех Т., Містрі М. Дослідження ефективності різних дезінтегрантів у складі ОДТ; 1st European Conference on Pharmaceutics: Drug Delivery; 13 – 14 квітня, 2015; Реймс, Франція.
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 Pharmaceutics: 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.

European Pharma Application Lab | G-ENP/SE 574



### ТОВ ТК «Аврора»

Україна, м. Київ, 04112,  
вул. Дегтярівська, 62  
Тел.: +380 (44) 594 8777  
[sales@tc-aurora.com](mailto:sales@tc-aurora.com)  
[www.aurora-pharma.com](http://www.aurora-pharma.com)



# Завжди забезпечуємо необхідну точність



ТОВ ТК «Аврора»,  
Україна, м.Київ, 04112,  
вул. Дегтярівська, 62,  
тел: +380 44 594 8777;  
e-mail: sales@tc-aurora.com  
www.aurora-pharma.com

 **BASF**

We create chemistry