

ОТ ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ К ПРЯМОМУ ПРЕССОВАНИЮ



■ **Д-р Тобиас Хесс**, руководитель R&D центра JRS Pharma, Хольцмюлле 1, Д-73494, Розенберг, Германия



2013
pharmtech
25-28 ноября 2013 - Москва, ВВЦ
Павильон 75А - Стенд В156

ВВЕДЕНИЕ

Сокращение расходов производства – это неизменное требование в фармацевтической индустрии во всем мире. Компании ищут области для возможной экономии. Производство – это область, в которой сокращение расходов может быть весьма успешным. В центре нашего внимания в данном случае – используемые технологии производства для твердых дозированных форм. Классический способ производства таблеток – влажное гранулирование. В прежние времена данный способ почти гарантировал удовлетворительную однородность содержимого, хорошую сыпучесть готовой порошковой смеси и хорошую твердость таблеток. Тогда качество наполнителей в целом было не такое высокое, как сейчас, и поэтому производство методом прямого прессования было более рискованно и нередко оборачивалось бракованными партиями. С развитием наполнителей для прямого прессования ситуация изменилась коренным образом. Новые вспомогательные вещества обеспечивают большую степень однородности партий и дополнительную функциональность. Кроме того, производственное оборудование, а именно таблеточные прессы, также усовершенствовалось. Появление высоко функциональных ингредиентов и современных таблеточных прессов привело к превосходным стабильным результатам таблетирования. Сегодня переход от влажного гранулирования к прямому прессованию – важная задача для многих фармацевтических компаний. Эта задача основывается на двух основных аргументах, подтверждающих превосходство прямого прессования:

- **прямое прессование более экономично**
- **прямое прессование сохраняет АФИ**

ПРЯМОЕ ПРЕССОВАНИЕ – БОЛЕЕ ЭКОНОМИЧНЫЙ СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК

Известно, что прямое прессование менее затратно, чем влажное гранулирование. Разница в затратах при использовании этих технологий все больше и больше увеличивается, т.к. энергия, которая является важным фактором стоимости, становится все более дорогой по всему миру.

Следующий фактор – это человеческие ресурсы. Влажное гранулирование требует больших трудозатрат в человеко-часах, что увеличивает и общие затраты.

Существует также и разница в оборудовании. Для обеих технологий требуется оборудование для смешивания и таблеточные прессы. Для влажного гранулирования необходимы дополнительный гранулятор, оснащенный устройством для приготовления и подачи гранулирующей жидкости, а также оборудование для сушки и перемалывания или просеивания.

С другой стороны, компании, производящие таблетки методом влажной грануляции, могут перейти к прямому прессованию без приобретения дополнительного оборудования, так как уже имеют необходимый комплект оборудования.

Таблица 1 : Оборудование для влажного гранулирования и прямого прессования.

Оборудование	Влажное гранулирование	Прямое прессование
Весы	ДА	ДА
Сито	ДА	ДА
Блендер	ДА	ДА
Гранулятор	ДА	
Подготовка и подача гранулирующего раствора	ДА	
Сушка	ДА	
Таблеточный пресс	ДА	ДА
Перемалывание	ДА	
Упаковка	ДА	ДА

ПОЧЕМУ ТАБЛЕТКИ, ПОЛУЧАЕМЫЕ МЕТОДОМ ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ, ОТЛИЧАЮТСЯ БОЛЬШЕЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ

При производстве таблеток методом влажного гранулирования применяется вода для увлажнения массы и высокие температуры для ее высушивания. И вода, и температура могут влиять на стабильность АФИ.

Для некоторых реакций распада требуется вода. Например, группы эфиров, подверженных гидролизу, могут распадаться, если вода присутствует при обработке, особенно при нагревании для сушки гранулята.

В процессах влажного гранулирования добавляется вода, способствующая реакциям распада на основе воды. Кроме того, полученные гранулы в процессе грануляции необходимо высушить, что также несет в себе некоторый риск (ускорение распада, сокращение срока годности) для чувствительных к температуре АФИ.

При процессе прямого прессования вода не требуется, следовательно, нет необходимости в нагревании. АФИ просто смешивается с наполнителями, исключая вышеупомянутые риски. При желании и/или необходимости можно использовать наполнители для прямого прессования с низким уровнем содержания влаги:

ПРИНЦИП ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

Процессы прямого прессования требуют надежных рецептур. Надежная рецептура – это та рецептура, в которой незначительные изменения свойств АФИ или наполнителей и изменения в процессе производства не влияют на качество таблеток. Такие рецептуры получаются путем тщательной и методичной опытной работы.

Помимо прочего, разработчики рецептур работают над:

- сыпучестью порошка
- возможным расслаиванием
- прессуемостью порошковой смеси
- однородностью состава.

Сыпучесть порошка

Порошковые смеси для прямого прессования должны обладать отличными свойствами сыпучести, особенно при использовании современных высокоскоростных таблеточных прессов. Порошковая смесь должна легко проходить через систему подачи таблеточного пресса и быстро и бесперебойно наполнять таблеточную матрицу для получения таблеток с одинаковыми показателями веса и твердости.

Наибольшую сложность для прохождения порошковых смесей представляют последние 6-8 мм таблеточного пресса, где вещество должно упасть в матрицу с помощью силы тяжести, без участия систем доставки. Это требует от порошковой смеси минимальной насыпной плотности. Если насыпная плотность слишком низкая, необходимо добавлять ингредиенты, улучшающие сыпучесть. Таблица 3 содержит некоторые из этих ингредиентов, предлагаемые JRS Pharma.

Все наполнители, разработанные для процессов прямого прессования, как правило, демонстрируют хорошую сыпучесть. В большинстве случаев проблемы с сыпучестью смеси для прессования связаны со свойствами АФИ.

Хорошо прессуемые АФИ обычно имеют кристаллическую структуру и компактную форму частиц. Аморфные или игольчатой формы АФИ обычно плохо подвергаются прессованию и требуют использования наполнителей для обеспечения прессуемости. Во многих случаях более экономично вкладывать в модификацию морфологии АФИ (путем манипуляций с размером/формой частиц) для улучшения их прессуемости, чем каждый раз иметь множество проблем в процессе производства с немодифицированным АФИ.

При работе над рецептурой сыпучесть порошка следует изучать на всех стадиях процесса. Общие методы определения сыпучести порошковой смеси согласно Европейской фармакопее следующие:

- Угол откоса
- Индекс прессуемости и отношение Хауснера
- Просыпание через сопло
- Сопротивление сдвигу

Таблица 2 : Наполнители для прямого прессования с низким уровнем содержания влаги производства JRS Pharma на основе целлюлозы

Наполнители JRS	Вещество	Размер частиц	Потеря при сушке
PROSOLV SMCC 90 LM	Силикатированная МКЦ	110 µm	< 3.0 %
VIVAPUR 112	МКЦ	100 µm	< 1.5 %
EMCOCEL XLM	МКЦ	100 µm	< 1.5 %
VIVAPUR 14	МКЦ	180 µm	< 1.5 %
VIVAPUR XLM 200	МКЦ	250 µm	< 1.5 %

Таблица 3:

Наполнитель	Вещество	Размер частиц	Насыпной вес	Угол откоса
EMCOMPRESS ANHYDROUS	Двузначельцевый фосфат дигидрат	130 µm	700 – 900 г/л	26 - 27
PROSOLV HD 90	Силикатированная МКЦ	110 µm	380 – 500 г/л	27 - 28
VIVAPUR 302	МКЦ	100 µm	350 – 500 г/л	31 - 32
EMCOCEL HD 90	МКЦ	100 µm	380 – 500 г/л	31 - 32
EMCOCEL LP 200	МКЦ	190 µm	250 – 370 г/л	32 - 33
VIVAPUR 200	МКЦ	250 µm	310 – 370 г/л	32 - 33
ARBOCEL A 300	Порошковая целлюлоза	250 µm	310 – 410 г/л	31 - 32

Таблица 4 :

Наполнитель	Размер частиц	Насыпной вес	Угол откоса
EMCOMPRESS ANHYDROUS	130 µm	700 – 900 г/л	26 - 27
PROSOLV HD 90	110 µm	380 – 500 г/л	27 - 28
VIVAPUR 302	100 µm	350 – 500 г/л	31 - 32
EMCOCEL HD 90	100 µm	380 – 500 г/л	31 - 32
EMCOCEL LP 200	190 µm	250 – 370 г/л	32 - 33
VIVAPUR 200	250 µm	310 – 370 г/л	32 - 33
ARBOCEL A 300	250 µm	310 – 410 г/л	31 - 32

Расслоение

Может случиться, что после смешивания порошковая смесь расслаивается по размеру частиц. Обычно мелкие частицы оказываются наверху, а более крупные внизу. Расслоение не всегда предсказуемо. Несмотря на то, что можно обеспечить условия, сводящие к минимуму вероятность его появления, единственный способ определить, произойдет оно или нет, – это испытания готовой порошковой смеси на промышленном оборудовании. Однородность порошковой смеси во время лабораторных испытаний не гарантирует, что смесь не станет расслаиваться в промышленных условиях. Расслоение может произойти, если:

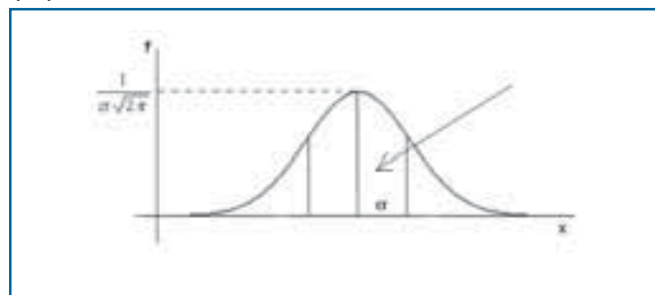
- размер частиц компонентов значительно различается,
- насыпная плотность компонентов значительно различается,
- свойства поверхности компонентов значительно различаются.

Размер частиц

Для лучших результатов смешивания и прессования размер частиц АФИ и связующих должен быть одинаковым. В случае с микрокристаллической целлюлозой доступны типы с разным размером частиц, таким образом, легко найти подходящий тип МКЦ для любого АФИ.

В идеале распределение частиц связующего по размерам должно быть по кривой Гаусса (см. *граф. 1*). Колокол Гаусса имеет 2 точки перегиба, которые именуется б. Когда средний размер частиц АФИ находится в пределах 2 точек перегиба б кривой распределения частиц по размерам, риск расслоения смеси низкий.

График 1:



Микрокристаллическая целлюлоза 102 имеет средний размер частиц 100 мкм (микрон). Если размер частиц АФИ меньше 50 мкм или больше 150 мкм, он выходит из «области уверенности» и лучше использовать другое связующее с размером частиц, отличным от микрокристаллической целлюлозы 102. Существует множество типов такой целлюлозы производства JRS Pharma, см. таблицу 5.

Таблица 5 : Примеры доступных типов МКЦ:

Типы VIVAPUR / EMCOCEL	Средний размер частиц при лазерной дифракции
VIVAPUR 105	25 мкм
VIVAPUR 101 / EMCOCEL 50 M	65 мкм
VIVAPUR 102 / EMCOCEL 90 M	100 мкм
VIVAPUR 12	180 мкм
EMCOCEL LP 200	190 мкм
VIVAPUR 200	250 мкм

Насыпная плотность

Для улучшения свойства сыпучести смеси могут помочь наполнители с высокой насыпной плотностью. JRS предлагает множество наполнителей с различной насыпной плотностью. Лучшая добавка для улучшения сыпучести порошковой смеси – дикальций фосфат (EMCOMPRESS®). Это вещество является кристаллическим и имеет высокую насыпную плотность. *Таблица 6.*

Таблица 6 : Наполнители производства JRS Pharma, которые часто используются для улучшения сыпучести

Наполнители JRS	Насыпная плотность
EMCOMPRESS Premium	700 – 900 г/л
EMDEX	600 – 700 г/л
EMCOCEL HD 90	380 – 500 г/л
ARBOCEL A 300	310 – 410 г/л

Прессуемость

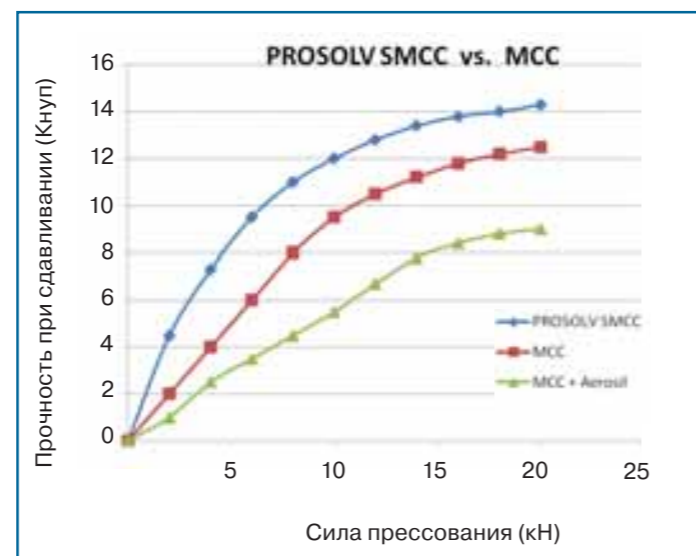
Бытует заблуждение, что гранулы во влажном гранулировании обеспечивают таблеткам большую твердость, чем связующие в прямом прессовании. Обычно наблюдается противоположная картина. Современные связующие на основе микрокристаллической целлюлозы обеспечивают таблеткам превосходную твердость, а также короткое время распада.

Наполнитель высокой функциональности PROSOLV SMCC при использовании придает таблеткам большую твердость, чем микрокристаллическая целлюлоза.

Однородность состава

В целом при рассмотрении возможностей прямого прессования многие разработчики рецептур опасаются проблем с однородностью состава. Из-за этого для многих АФИ используются рецептуры с влажным гранулированием. Это опасение оправдано, если АФИ присутствует в низкой дозировке. В данном случае процесс гранулирования используется для обеспечения хорошей однородности состава.

График 2 : Диаграмма свойств прессуемости микрокристаллической целлюлозы и PROSOLV SMCC



При использовании современных вспомогательных веществ и соответствующих технологий смешивания однородность состава больше не является проблемой. Доступны новые композитные наполнители, которые выполняют дополнительные функции помимо связывания. К примеру, PROSOLV EASYtab, композитный наполнитель, выполняет функции связующего, добавки для улучшения скольжения, дезинтегранта и лубриканта.

Так как лубрикант интегрирован в композит PROSOLV EASYtab, он не оказывает негативного влияния на время смешивания, как при отдельном использовании стеарата магния. Если однородность состава становится проблемой, можно увеличить время смешивания с PROSOLV EASYtab до 1 часа или более для достижения хороших результатов смешивания.

Таблица 6: Однородность веса и состава, выраженные в % стандартного отклонения, в 3 рецептурах на основе фолиевой кислоты. Физическая смесь: фолиевая кислота, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид силикона, гликолят крахмал натрия и стеарил фумарат натрия. PROSOLV EASYtab означает здесь смесь PROSOLV EASYtab и фолиевой кислоты. Скорость таблеточного пресса: 50 000 таблеток/час. Время смешивания: 18 минут; 15 + 3 минуты для физической смеси.

	Однородность веса	Однородность состава
5% фолиевой кислоты		
физическая смесь	1.3 %	4.7 %
PROSOLV EASYtab	0.6 %	1.2 %
1% фолиевой кислоты		
физическая смесь	1.4 %	7.9 %
PROSOLV EASYtab	0.9 %	1.8 %
0.4% фолиевой кислоты		
физическая смесь	1.7 %	12.3 %
PROSOLV EASYtab	1.2 %	2.1 %

ПРАКТИКА ПРЯМОГО ПРЕССОВАНИЯ

3 основных шага при прямом прессовании:

- Взвешивание
- Смешивание
- Прессование

Взвешивание

Процесс взвешивания для влажного гранулирования и прямого прессования один и тот же.

Для прямого прессования рекомендуется просеивать все вещество во избежание агломерации при смешивании. Особенно важно перед смешиванием просеивать лубрикант.

Во время или после взвешивания вещество засыпается в контейнеры и доставляется на станцию смешивания.

Смешивание

Существуют два типа блендеров: блендеры с высокой силой сдвига и блендеры с низкой силой сдвига. Для современных высокофункциональных наполнителей следует использовать блендеры с низкой силой сдвига, т.к. высокотехнологичные наполнители обычно имеют определенную структуру, которая разрушается высокой силой сдвига.

Теоретически качество смешивания описывается равенством Роуза.

$$M = 1 - [B/A + 0.5 (1 - B/A) e^{-At}]^2$$

M : качество порошковой смеси

A : константа агрегации

B : константа сегрегации

t : время смешивания



Вывод

Хорошо известно, что прямое прессование является более экономичным по сравнению с влажным гранулированием. При переходе с влажного гранулирования к прямому прессованию разработчики рецептур обычно опасаются изменения свойств прессуемости и однородности состава.

Технологии таблеточного прессования и качество наполнителей за последние годы значительно улучшились. Большинство наполнителей, особенно высокофункциональные наполнители производства JRS Pharma, разработаны специально для прямого прессования. Стабильность качества этих наполнителей от партии к партии очень тщательно документируется для обеспечения простоты создания рецептуры и надежности продукта. Все это усиливает превосходство прямого прессования.

Это уравнение показывает, что в процессе смешивания присутствуют 2 эффекта: эффект агрегации и эффект сегрегации. После определенного времени смешивания устанавливается равновесие между агрегацией и сегрегацией. На это равновесие можно влиять, выбирая соответствующие наполнители.

Прессование:

И в процессе влажного гранулирования, и в процессе прямого прессования применяется шаг прессования. Благодаря многочисленным усовершенствованиям таблеточного пресса, результаты прессования сегодня, даже с проблемными рецептурами, гораздо лучше, чем были в прошлом.

Кристаллические АФИ лучше прессуются, чем аморфные. АФИ, которые демонстрируют пластическую деформацию, обычно показывают лучшие результаты прессования, чем те, которые демонстрируют хрупкое разрушение.

Практически все порошковые смеси для прямого прессования должны содержать лубриканты. Очень важно подобрать правильное количество лубриканта. Многие рецептуры содержат слишком много лубриканта, хотя современные таблеточные прессы не нуждаются в таком его количестве, какое использовалось раньше. Необходимый уровень содержания лубриканта обычно не выходит за пределы 0.5 – 1.0 %.

Наиболее часто используемый лубрикант – стеарат магния. К сожалению, стеарат магния несовместим со многими АФИ. Ионы магния являются электрофильными и в результате вступают в реакцию со свободными группами электронов многих АФИ. Более совершенным лубрикантом является стеарил фумарат натрия, который химически инертен и не вступает в реакции с АФИ. Стеарил фумарат натрия PRUVT® производства JRS Pharma стал первым лубрикантом этого типа на рынке.



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
117216, Москва, ул.Грина, 7 (ВИЛАР)
Тел./факс: (495) 712-10-81;
712-05-81; 712-10-72; 388-57-18