

Таблетирование: QbD для процесса уплотнения с помощью валков

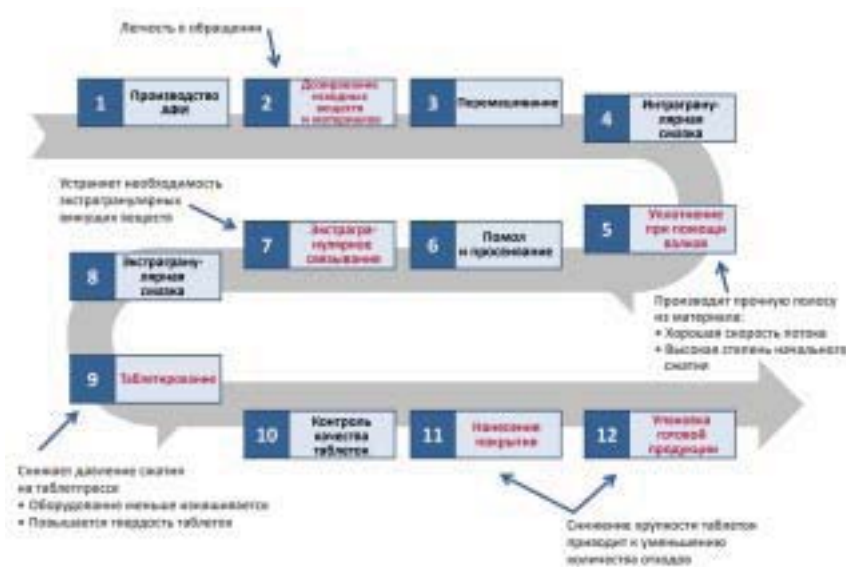


Рис. 1. Повышение производительности с использованием процесса уплотнения с помощью валков

Профессор Брайан Карлин (Brian A. Carlin),
 директор по инновациям,
 FMC BioPolymer
brian.carlin@fmc.com

Резюме

Процесс уплотнения с помощью валков на первый взгляд кажется простым: порошок попадает между двумя валками, вращающимися навстречу друг другу, и на выходе получается твердая полоска материала. Затем эта полоска размалывается до получения крупнозернистых твердых гранул, которые имеют более высокую плотность, обладают лучшими характеристиками в потоке и более устойчивы к процессам разделения, чем исходная смесь в виде порошка. В отличие от влажной грануляции, способность к уплотнению при этом не повышается. Для фармацевтических целей такие гранулы часто смешивают с экстрагранулярным вспомогательным веществом для прессования в таблетки. Недооценка сложности этого процесса и исходных материалов является основной причиной неопределенности с обеспечением качества на этапе разработки – QbD (Quality by Design).

Фиксированное расстояние между валками обеспечивает постоянную толщину полосы. Флуктуации скорости подачи порошка на валки могут привести к неравномерной пористости полосы, что часто критически влияет на прочность гранул, полезный выход данного процесса и, как следствие, на процесс таблетирования. Скорость подачи (обычно осуществляемой шнековым питателем) является критически важным параметром процесса для обеспечения постоянного по качеству выхода продукции. Кратковременное снижение подачи может привести к просыпанию порошка через щель между валками. Однако слишком узкая щель может заблокировать процесс. Уплотняющие валки с изменяемым зазором контролируют как толщину щели, так и скорость подачи порошка, что обеспечивает одинаковую пористость полосы материала на выходе при переменной толщине. Толщина полосы не является критичной, поскольку полоса размалывается на гранулы. Одинаковая пористость материала повышает однородность гранул для таблетирования.

Области скольжения и захвата

Процесс может быть разделен на области скольжения и захвата. В обла-

сти скольжения материал движется с меньшей скоростью, чем валки, и еще не подвергается уплотнению. Затем плотность порошка начинает расти и в некоторой точке обеспечивает достаточную силу трения для сцепления с валком. После этого порошок, как и любой другой материал, находящийся в контакте с валком, движется с одинаковой с валком скоростью и затягивается между валками, формируя на выходе полоску материала. Область захвата порошка валками обычно характеризуется величиной угла по отношению к валку (так называемым углом захвата). Чем больше угол захвата, тем эффективнее происходит уплотнение, поскольку прижимная сила валка распределяется по большей поверхности, в результате снижая силу давления.

Характеристики процесса с валками небольшого диаметра не являются репрезентативными для производства с использованием валков большого диаметра. Тангенциальная скорость (и соответствующая скорость полосы) на поверхности валка пропорциональна радиусу валка при заданной угловой скорости (оборотах в минуту). Выход продукта повышается с увеличением диаметра валка при заданной угловой скорости. Время пребывания материала в зоне захвата останется прежним. Однако у валков большего диаметра область захвата имеет большую глубину, что снижает эффективную силу давления при заданном уплотняющем усилии.

Процесс большего масштаба лучше предсказуем, если использовать валки достаточно большого диаметра и для дальнейшего повышения объемов производства увеличивать ширину рабочей зоны, а не диаметр валков. В данном случае возникает вопрос обеспечения показателя однородности пористости по ширине валка. Пористость имеет тенденцию быть ниже у краев полосы – возможно, по причине утечки материала через ограничители. Эффект края будет более заметен при небольших масштабах производства, а именно, в случае узкой полосы.

Поскольку угол захвата зависит от трения между порошком и валками,

нанесение неоднородностей (насечек) на поверхность валков повышает эффективность процесса уплотнения. Однородность пористости материала полосы можно обеспечить лишь в случае, если размеры неоднородностей будут меньшими в сравнении с зазором между валками.

Некоторые порошки могут налипать на валки и в результате блокировать щель. При этом материал будет уплотняться сверх необходимости по мере сужения щели. Управление процессом уплотнения при переменной толщине зазора выглядит более сложным, особенно если налипший материал время от времени срывается, что приводит к флуктуациям толщины щели. Налипающий материал многократно проходит процесс уплотнения, поэтому его пористость ниже, чем в среднем у материала полосы на выходе. Любой материал, который проходит через валки до того, как щель переустановлена, будет уплотнен недостаточно. Для предотвращения налипания материала гладкие и гофрированные валки могут быть очищены при помощи специальных лезвий.

Микрокристаллическая целлюлоза

Пластически деформируемое вязущее вещество – микрокристаллическая целлюлоза (МСС) – хорошо поддается уплотнению, однако степень уплотнения уменьшается по мере увеличения давления при прохождении валков [1]. При заданном усилии на валках, чем больше угол захвата, тем ниже эффективное давление при уплотнении и тем выше степень уплотнения МСС. Хрупкие вещества, такие как двухкальциевый фосфат (CaHPO_4 , dicalcium phosphate DCP) и лактоза, менее чувствительны к уплотнению валками, но как вязущее они менее эффективны, чем МСС. Обычно используются смеси МСС с лактозой или DCP. Высушенная смесь аэрозоля МСС/DCP (вязущее вещество Avicel¹ DG) демонстрирует синергию увеличения свойства уплотняемости по сравнению со смесью соответствующих компонентов. Как показано на рис. 1, прогресс в технологии совместной обработки вспомогательных материалов дает возможность более эффективно проводить про-

цесс уплотнения при помощи валков, потенциально позволяя избежать добавления экстрагранулярного вязущего вещества и в целом упрощая процедуру. Это дает возможность производить таблетки более высокого качества с меньшими затратами.

Стеарат магния

Наиболее проблемной комбинацией вспомогательных веществ для уплотнения с помощью валков является смесь стеарата магния и материалов на основе МСС. Стеарат магния покрывает частицы МСС, создавая условия для сдвиговых деформаций, и тем самым препятствует уплотнению. Он также обволакивает активное вещество, уменьшая растворимость. Добавление смазки в уплотняемую смесь уменьшает угол захвата, который зависит от силы трения, тем самым снижая эффективность процесса уплотнения. Глубина зоны захвата уменьшается, увеличивая эффективное давление на МСС, что отрицательно влияет на уплотняемость вещества. Если зона захвата стремится к нулю, то производство прекращается (весь материал проскальзывает). Недавно это было продемонстрировано в эксперименте, когда после добавления 0,5 % стеарата магния уплотнение с помощью гладких валков стало невозможным [2]. Применение гофрированных валков повышает производительность, но, учитывая побочные эффекты, трудно оправдать добавление стеарата магния исключительно для повышения пропускной способности. Пропускная способность снижается при уменьшении уровня до 0,05 %, который все еще препятствует налипанию вещества на валки. Сохранение свойства антиадгезии на длительный период еще нуждается в подтверждении, поскольку эксперимент был проведен для небольшой партии (2,5 кг). Если использовать интрагранулярный стеарат магния, то необходимо оценить возможности совместно распыленного и высушенного материала МСС с небольшим добавлением маннитола, для использования преимуществ вязущего вещества Avicel HFE, которое имеет меньшую чувствительность к смазке.

Выводы

Методика «качество на этапе разработки» (QbD) требует начинать работу с качественных характеристик ко-

Ссылки:

1. A. Gryczke, Einflußunterschiedlicher Prozeßparameter während der Walzenkompaktierung / Trockengranulierung auf die granulat- und Tabletteneigenschaften, Diplomarbeit, Fachbereich Chemie/ Pharmatechnik der Fachhochschule Magdeburg (1999).
2. J. Dawes, et al., An Investigation into the Impact of Magnesium Stearate on Powder Feeding During Roller Compaction, Drug Dev. Ind. Pharm. 38 (1), 111–122 (2012).

нечного продукта. Чем шире допустимые рамки параметров уплотняемой смеси, тем меньше требований возникает со стороны процесса уплотнения валками. И наоборот, жесткие ограничения, налагаемые противоречивыми технологическими задачами (например, одновременно обеспечить хорошую уплотняемость материала и растворимость), выдвигают большие требования к пониманию и управлению процессом уплотнения с помощью валков. При этом возрастает риск непредсказуемого воздействия исходных материалов на критически важные параметры качества конечного продукта. Совместно с лучшим пониманием процесса, использование вспомогательных веществ, подходящих для сухой грануляции, таких как Avicel DG, может помочь осуществить уплотнение валками рецептур, которые ранее не поддавались этому процессу, и, соответственно, устранить необходимость применения экстрагранулярных вязущих веществ. ■

Контактная информация:

FMC BioPolymer,
1735, Market Street,
Philadelphia, PA 19103, USA.
Phone: 1-800-526-3649,
fax: 1-215-299-6291
pharm_info@fmc.com.
www.fmcbiopolymer.com/Pharmaceutical

Представитель в России и других странах СНГ:
IMCD Russia
РФ, 107023, г. Москва
Лиана Шароян, менеджер по продажам продукции фармацевтического направления
тел.: +7 (495) 665-61-78,
факс +7 (495) 937-52-80,
моб. +7 (926) 011-25-11.
Liana.Sharoyan@imcd.ru

¹ Avicel™ является зарегистрированной торговой маркой компании FMC Corp.