



Hanna Głodek

*Badanie wpływu czynników
technologicznych na jakość
minitabletek*

*Praca wykonana
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
i przedstawiona
Radzie Nauk Farmaceutycznych
w celu uzyskania stopnia
doktora w dyscyplinie nauk farmaceutycznych*

*Promotor pracy:
Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska*

Gdańsk

Streszczenie

Prasowanie mas proszkowych lub granulatów to proces technologiczny powszechnie wykorzystywany w przemyśle farmaceutycznym do produkcji tabletek. Jednak otrzymywanie tabletek o średnicy 3 mm lub mniejszej (minitabletek) postrzegane jest jako proces innowacyjny, w związku z czym niewiele jest dostępnych na rynku produktów w tej postaci. Minitabletki mogą stanowić akceptowalną i dostosowaną do wieku formę leku pediatrycznego. W porównaniu z powszechnie stosowanymi w pediatrii formami płynnymi, minitabletki eliminują problem ze smakiem i trwałością substancji leczniczych, a zastosowanie odpowiednich substancji pomocniczych, np. powlekających, pozwala również na uzyskanie produktów o modyfikowanym uwalnianiu, które w pediatrii są aktualnie praktycznie niedostępne.

Do procesu prasowania minitabletek wykorzystuje się standardowe tabletkarki, lecz narzędzia są nowe (małe rozmiary stempli i matryc, również narzędzia wielokrotne), co wzbudza obawy producentów związane m.in. z większym ryzykiem uszkodzenia nietypowego oprzyrządowania przy szybkiej pracy tabletkarki.

Przedmiotem pracy doktorskiej była analiza procesu prasowania minitabletek i określenie parametrów procesu wpływających na ich jakość, ze szczególnym naciskiem na wskazanie podobieństw i różnic w procesie prasowania minitabletek i większych tabletek oraz ocenę znaczenia średnicy i geometrii minitabletek. Zwrócono również uwagę na rodzaj stosowanych stempli i matryc do prasowania, dlatego wykorzystano zarówno narzędzia pojedyncze, jak i wielokrotne. W pracy analizowano rdzenie niepowlekane, które stanowią minitabletki o niemodyfikowanym uwalnianiu, ale mogłyby w dalszym etapie być również powlekane w celu modyfikacji szybkości uwalniania.

Minitabletki o średnicy 2, 2,5 i 3 mm oraz porównawczo – tabletki o średnicy 5 mm otrzymano z mas proszkowych lub granulatów, *placebo* i zawierających modelowe substancje czynne: chlorowodorek werapamilu, bursztynian metoprololu, karbamazepinę lub pochodne benzodiazepin (diazepam, lorazepam i klonazepam). Dla opracowanych mas tabletkowych wykonano badania właściwości zsypanych i niefarmakopealne testy właściwości reologicznych. Ustalono, że wyniki badań czasu zsypania i kohezji pozwoliły na najlepsze rozróżnienie właściwości przygotowanych mieszanin.

Procesy prasowania minitabletek i tabletek prowadzono zgodnie z opracowanymi planami doświadczeń. Zastosowano laboratoryjną tabletkarkę rotacyjną wyposażoną w narzędzia pojedyncze lub wielokrotne (12-krotne) oraz laboratoryjną prasę Gamlen Tablet Press. W trakcie procesów rejestrowano stabilność parametrów procesu: siły nacisku wstępnego (prekompresji), siły nacisku głównego oraz siły wyrzutu. Tabletkowanie prowadzono na skalę laboratoryjną, ale przeprowadzono również prasowanie granulatu z karbamazepiną w skali półtechnicznej. Na podstawie wartości monitorowanych parametrów udowodniono, że analiza stabilności nacisku głównego może korelować z jednolitością masy produktu, przez co może być narzędziem „Quality

by Design”. Zastosowanie statystycznej analizy zdolności procesu i obliczenie współczynników zdolności pozwoliło na wykazanie, że najlepszą stabilnością parametrów charakteryzowały się procesy prasowania minitabletek o większej średnicy, tj. 3 mm, z mas otrzymanych po wcześniejszej granulacji oraz procesy z zastosowaniem narzędzi 12-krotnych. W trakcie prasowania minitabletek należy zwrócić szczególną uwagę na dobór nacisku głównego odpowiednio do stosowanych narzędzi, głębokość krzywki napełniającej i prędkość tabletkowania, aby wzmocnić efekt zasysania masy tabletkowej do otworów matryc, korzystnie wpływający na jednolitość ich wypełnienia.

Ocena porównawcza procesu wytwarzania minitabletek i tabletek obejmowała również ocenę jakości uzyskanych produktów. Określono jednolitość masy i grubości oraz zawartości substancji aktywnej, wytrzymałość mechaniczną (twardość i odporność na ścieranie), czas rozpadu oraz szybkość uwalniania. Zaproponowano alternatywne metody określenia twardości i czasu rozpadu minitabletek z wykorzystaniem analizatora tekstury, które pozwoliły na lepsze rozróżnienie produktów otrzymywanych w różnych warunkach procesowych, odmiennych pod względem wielkości i kształtu.

Wykazano, że proces otrzymywania minitabletek o średnicy 2,5 i 3 mm charakteryzował się lepszą stabilnością parametrów, natomiast duże rozrzuty w sile nacisku obserwowano w trakcie otrzymywaniem minitabletek najmniejszych – o średnicy 2 mm, co powodowało problemy z jednolitością masy i zawartości substancji czynnej w jednostce. Przyczyną było niejednolite napełnianie małych matryc spowodowane obecnością w granulatach cząstek $>850 \mu\text{m}$. Natomiast, zaskakująco minitabletki o grubości większej niż wymiar średnicy charakteryzowały się bardzo dobrą jednolitością masy i zawartości substancji czynnej, odpowiednią wytrzymałością mechaniczną oraz szybkim czasem uwalniania.

Odpowiednią jednolitość zawartości substancji czynnej można zapewnić, kiedy kilka (np. trzy minitabletki) traktowane są jako jednostka dawkowania, co udowodniono na przykładzie minitabletek z werapamilem. Potrzebna liczba minitabletek, dostosowana do wieku lub masy ciała dziecka, mogłaby być odliczana przy pomocy odpowiedniego urządzenia dozującego.

W porównaniu do tabletek 5 mm, minitabletki charakteryzowały się krótkim czasem rozpadu i szybkim uwalnianiem, co w zależności od charakterystyki substancji czynnej może przyspieszyć jej wchłanianie po podaniu doustnym. Mimo małych rozmiarów wytrzymałość mechaniczna minitabletek była porównywalna do tabletek 5 mm, gdy do analizy porównawczej brano pod uwagę współczynnik twardości (TS) uwzględniający wielkość i kształt tabletki – średnicę i grubość.

Na podstawie przeprowadzonej statystycznej analizy wariancji i stosując obrazowanie wyników za pomocą wykresów powierzchniowych i diagramów Pareto udowodniono, że w określonych granicach parametrów procesowych (przestrzeń procesowa) można spodziewać

się podobnych kierunków zmian wartości parametrów jakościowych, niezależnie czy otrzymywane są minitabletki czy tabletki.

Praca dowodzi, że proces otrzymywania minitabletek ma duże podobieństwo do prasowania konwencjonalnych tabletek i nie musi stwarzać nietypowych problemów pod warunkiem zastosowania parametrów procesu odpowiednich do rodzaju prasowanej masy tabletkowej oraz wielkości i kształtu otrzymywanego produktu (siła nacisku głównego, szybkość prasowania, rodzaj stosowanych narzędzi).

Abstract

Compression of powder or granule mixtures is a technological process commonly used in the pharmaceutical industry for the manufacturing of tablets. However, the production of tablets with a diameter of 3 mm or less (minitablets) is considered as an innovative process and still few products in this dosage form are available on the market. The minitablets are an acceptable and age-appropriate dosage form for paediatric patients. Compared to the liquids commonly used in paediatrics, minitablets eliminate the problem of taste and stability of active ingredients, and the use of appropriate excipients, e.g. coating polymers, also allows to obtain modified-release products, which in paediatrics are practically unavailable at the moment.

For compression of minitablets standard tablet presses are used but the tooling is new (small sizes of punches and dies and multiple tools), which raises concerns among manufacturers, e.g. regarding a greater risk of damaging the unusual tooling during high-speed tableting process.

The scope of the dissertation was to analyse the minitablets compression process and to determine the process parameters influencing quality of the product with particular emphasis on identifying the similarities and differences in the compression process of minitablets and conventional tablets and the relevance of the minitablets diameter and geometry. Attention was also drawn to the type of punches and dies for minitableting, therefore both single and multiple tools were used. The study analysed uncoated cores that are non-modified release minitablets, but could be also coated in a further step to modify the release rate of active substance.

Minitablets (2, 2.5 and 3 mm in diameter), and for comparison 5 mm tablets, were obtained from powders or granules *placebo* or with model active substances: verapamil hydrochloride, metoprolol succinate, carbamazepine or benzodiazepine derivatives (diazepam, lorazepam and clonazepam). The flow properties were assessed and non-pharmacopoeial rheological tests were performed. It appeared that the results of flowability and cohesion tests allowed the best differentiation between properties of the mixtures prepared for tableting.

The compression processes were carried out according to the designed experimental plans. A laboratory rotary tablet press equipped with single or multiple tools (12-tip) and a laboratory Gamlen Tablet Press were used. During the compression the stability of the following process parameters was registered: pre-compression force, main compression force and ejection force. The tableting was carried out on a laboratory scale but additionally granules with carbamazepine were compressed on a semi-technical scale. On the basis of performed processes the correlation between the stability of main compression and the mass uniformity of the products was demonstrated. Therefore, analysis of compression force values can be a "Quality by Design" tool during minitablets production. The statistical analysis of the process capability and calculation of the process capability indices allowed to determine that the best stability of process parameters was achieved when bigger minitablets, 3 mm in diameter, were produced from granule mixtures and multiple tools were used. The level of compression pressure, type of compression tools, the depth

of the filling cam and the process speed enhance the suction effect of tableting mass into die, which has a beneficial effect on the minitablets die filling uniformity.

A comparative assessment of the minitablets and tablets compression processes included also quality evaluation of the obtained products. The uniformity of mass and thickness as well as active substance content, mechanical strength (hardness and friability), disintegration time and dissolution rate were determined. Alternative methods for determination of hardness and disintegration time using a texture analyser were employed, which allowed better differentiation of products obtained under various compression conditions or different in size and shape.

The compression process of minitablets with a diameter of 2.5 and 3 mm was characterised by better stability of parameters, while greater deviations in the main pressure were observed during the manufacturing of the smallest minitablets - with a diameter of 2 mm, which resulted in problems with mass and content uniformity. It was caused by non-uniform die filling due to the presence in the granule mixtures particles larger than 850 μm . Surprisingly, minitablets with a thickness greater than the diameter dimension exhibited very good mass and content uniformity, satisfying mechanical strength and fast dissolution time.

As demonstrated for verapamil minitablets, a sufficient uniformity of the active ingredient content can be ensured when a number of minitablets (e.g. three), is taken as the dosage unit. The required number of minitablets, adjusted to the age or weight of the child, could be counted with an appropriate dosing device.

Compared to the tablets of 5 mm, the minitablets demonstrated faster disintegration time and dissolution rate, which may accelerate the active substance absorption after oral administration. Despite the small sizes, the mechanical strength of minitablets was equivalent to 5 mm tablets, when the tensile strength (TS) parameter, which includes the size and shape of tablet (diameter and thickness) was used for comparison.

On the basis of the statistical analysis of variance and the visualisation of the results using surface plots and Pareto diagrams it has been proved that within the defined limits of the process parameters (a design space) similar direction of changes in the quality properties can be expected, regardless of whether minitablets or tablets were produced.

The dissertation proves that the process of minitablets compression is very similar to the production of conventional tablets. The use of appropriate process parameters adjusted to the type of tableting mass and the size and shape of the produced minitablets (the main compression pressure, the speed of tableting and the type of tools used) guarantees a successful process.