

НАУЧНЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ ПРИЛИПАНИЯ

Прилипание гранулы к поверхности или логотипу пуансона является одной из основных проблем, влияющих на производство твердых дозированных лекарственных препаратов. Компания I Holland находится в непрерывном поиске, стремясь улучшить понимание научных основ производства таблеток. Недавно научно-исследовательская группа компании провела предварительные исследования совместно с британской подрядной исследовательской организацией Molecular Profiles.

Целью исследования является разработка метода на основе Атомной Микроскопии Силы (AFM) с целью понять, почему смесь иногда прилипает к наконечнику пуансона. В конечном счете, результаты исследования будут использованы для того, чтобы понять и предотвратить прилипание.

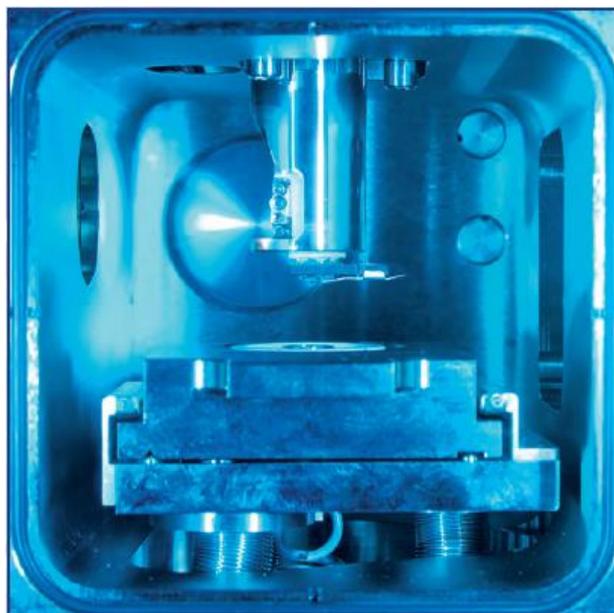
Что такое атомная микроскопия силы?

Атомная микроскопия силы (AFM) представляет собой сверхчувствительное средство измерения силы на основе оптического детектирования движения миниатюрного наконечника, закрепленного на консоли. Путем замены наконечника атомного микроскопа на интересующую нас частицу можно использовать этот метод для измерения силы прилипания частицы к поверхности.

Измерение сил прилипания с помощью атомного микроскопа

Возможности измерения силы с помощью атомной микроскопии могут использоваться непосредственно для измерения сил прилипания между двумя поверхностями. Датчик атомного микроскопа можно дополнить интересующей нас частицей (в данном случае лактозы), и измерить ее взаимодействие с наконечником пуансона.

Кривые зависимости силы от расстояния строятся путем отслеживания отклонений консоли при приведении в контакт датчика и образца и последующем их разделении. На Рисунке 1 показана теоретическая кривая зависимости силы от расстояния,



Камера атомного микроскопа

график отклонения консоли в зависимости от пройденного им расстояния. Для начала, датчик и образец отводятся друг от друга на большое расстояние (как показано выше, в зоне **А**). Поскольку разделение датчика и образца сокращено (зона **В** выше), консоль может отклониться под действием дальнедействующих сил, действующих на датчик.

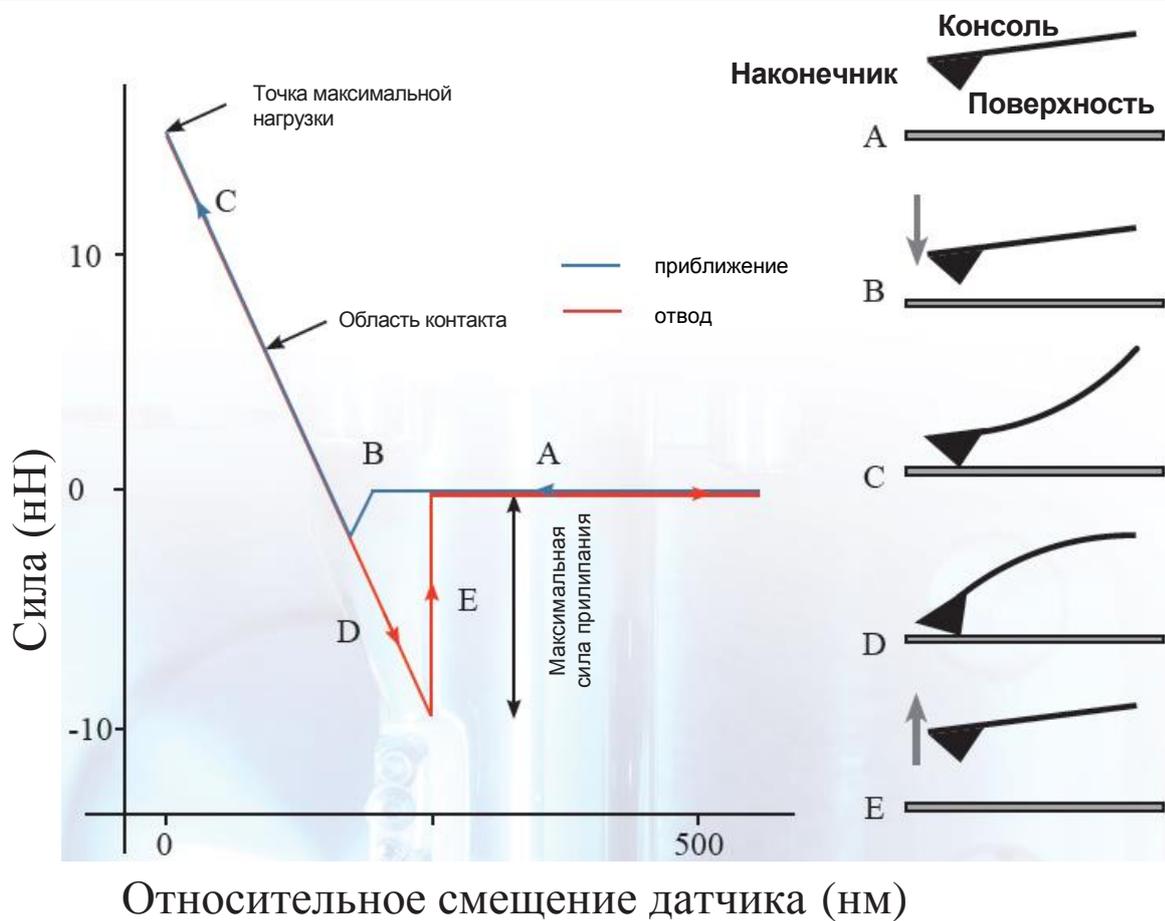


Рисунок 1. Теоретическая кривая зависимости силы от расстояния, показывающая взаимодействие наконечника и образца.

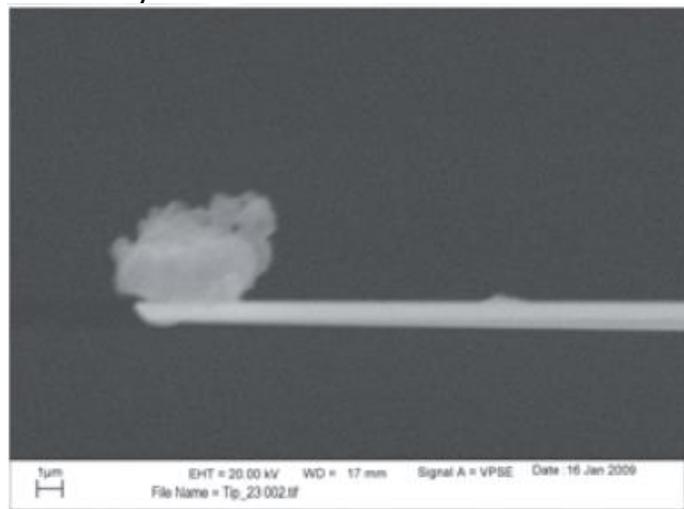
Силы притяжения (например, силы Ван-дер-Ваальса или электростатические силы притяжения) изгибают консоль в направлении датчика.

Силы отталкивания (например, электростатические силы отталкивания) отводят датчик от поверхности. В точке близкой к поверхности датчик может резко войти в контакт, если действующая на него сила притяжения выше жесткости пружины консоли.

Когда датчик входит в контакт с поверхностью, отклонение консоли увеличивается (С), поскольку неподвижно закрепленный конец консоли перемещается ближе к образцу. Это продолжается, пока не будет достигнута предварительно определенная точка максимальной нагрузки. Затем процесс происходит в обратном порядке.

По мере того, как отводится консоль (D), датчик может прилипнуть к поверхности из-за взаимодействия, возникающего между датчиком и образцом.

При дальнейшем отводе это взаимодействие преодолевается, и консоль освобождается от поверхности (E). Эту силу прилипания (в наноньютонах (нН)) можно рассчитать на основе разности между максимальным отклонением консоли во время отвода и точкой нулевого отклонения консоли.



Одиночная частица лактозы, закрепленная на датчике атомного микроскопа.

Влияние влажности на силу прилипания

Силы прилипания были определены, как функция относительной влажности (RH) с использованием датчика с частицей лактозы и пуансонов с различными покрытиями (PharmaCote CN+, твердый хром и алмазоподобный графит (DLC)). Каждая поверхность обрабатывалась ультразвуком в 3-процентном растворе (Tickcorur – ингибитор коррозии) в течение 10 минут перед использованием. Данные по силам прилипания собирались с матрицы 12 x 12 точек по поверхности площадью 6 x 6 мкм. Относительная влажность варьировалась между 10%, 30%, 60%, 30% и 10% и уравнивалась в течение минимум 30 минут на каждом уровне.

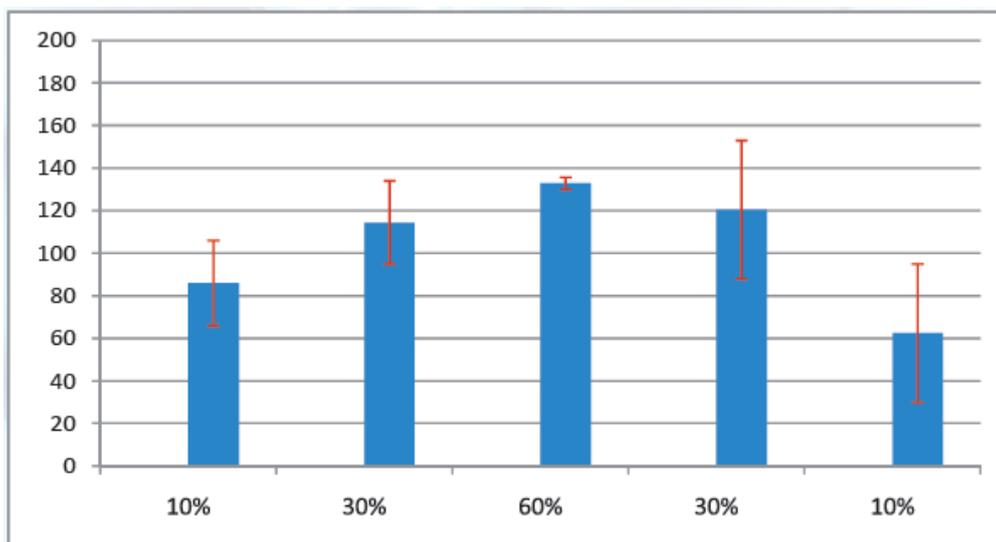


Рисунок 2. Сила прилипания, как функция относительной влажности для твердого хромового покрытия.



Изображение прилипания.

Характеристики прилипания для обычного твердого хромового покрытия

Влияние влажности на прилипание к инструменту с твердым хромовым покрытием показано на Рисунке 2. Данные показывают, что зависимость от влажности не так сильна для поверхности с твердым хромовым покрытием, демонстрируя более слабое пиковое воздействие при влажности 60%. Интересно отметить значительно сниженное среднеквадратическое отклонение (показано на графиках в виде красной планки погрешностей) при высокой относительной влажности, предполагая, что слой воды и результирующие капиллярные силы при такой относительной влажности маскируют любую базовую неустойчивость.

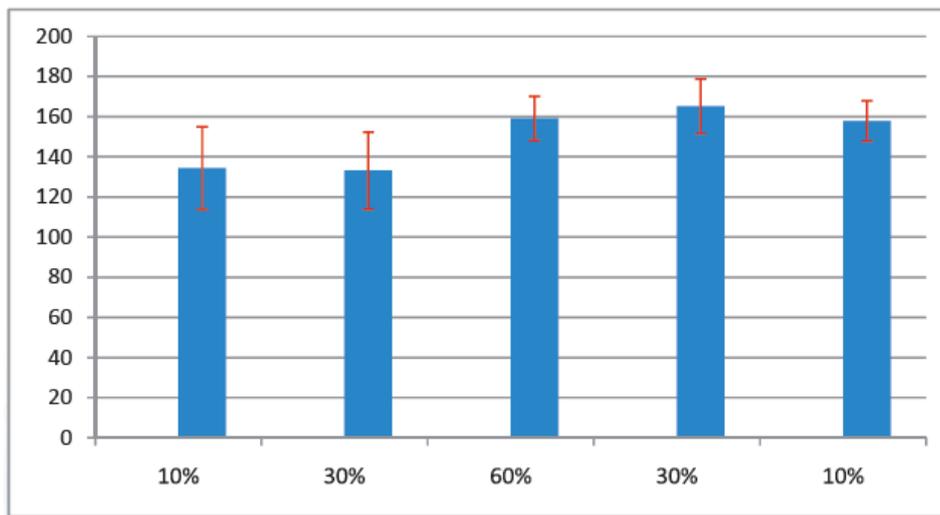


Рисунок 3. Сила прилипания, как функция относительной влажности для алмазоподобного графита.

Характеристики прилипания типичного покрытия из алмазоподобного графита (DLC)

Влияние относительной влажности на прилипание алмазоподобного графита показано на Рисунке 3. Данные показывают едва заметное повышение силы прилипания при повышении относительной влажности от 30% до 60%. Интересно то, что изменение силы прилипания с изменением относительной влажности в этом случае необратимо; сила прилипания остается высокой после снижения относительной влажности, предполагая, что характеристики поверхности инструмента с покрытием из алмазоподобного графита отличаются от характеристик покрытия PharmaCote CN+ (модифицированный нитрид хрома) и твердого хромового покрытия.

Характеристики прилипания покрытия PharmaCote CN+

Влияние относительной влажности на прилипание CN+ показано на Рисунке 4. Данные показывают, что сила прилипания резко повышается при изменении влажности от 30% до 60% и это изменение обратимо. Резкий рост силы прилипания, возможно, связан с образованием капиллярных мостиков между частицей и поверхностью при критической относительной влажности.

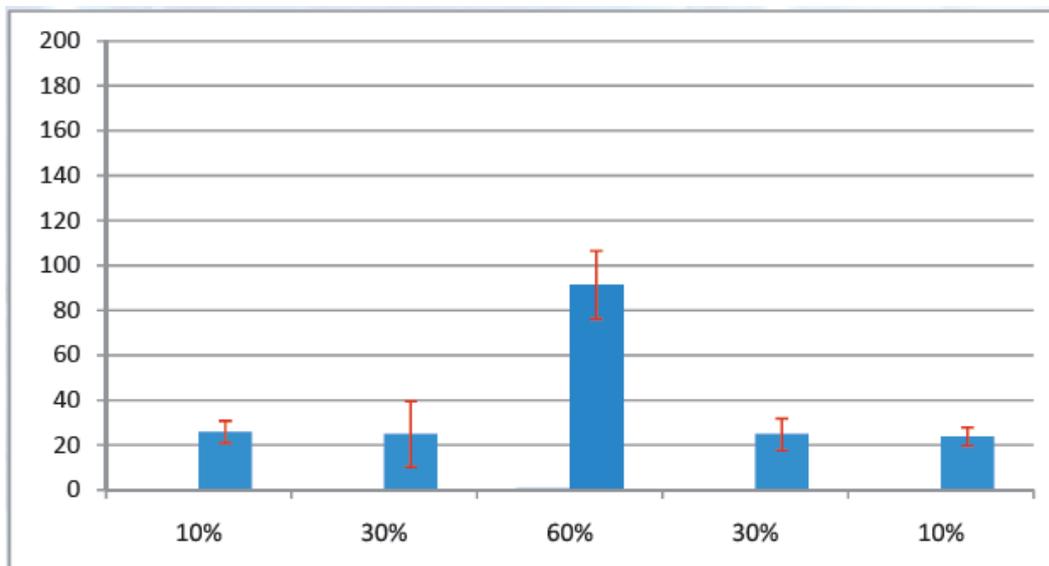


Рисунок 4. Сила прилипания, как функция относительной влажности для CN+.

Шероховатость поверхности (RMS) стандартного и модифицированного покрытия из нитрида хрома.

Матрица данных по силе прилипания была составлена в виде сетки размерами 50 x 50 точек с использованием одного и того же датчика с частицей лактозы для обеих поверхностей при относительной влажности 10%. Поперечное расстояние между ближайшими точками составляет 200 нм, что покрывает общую площадь 10 X 10 мкм. На графике ниже (Рис. 5) показаны данные для обоих образцов, представленные на одном графике для сравнения.

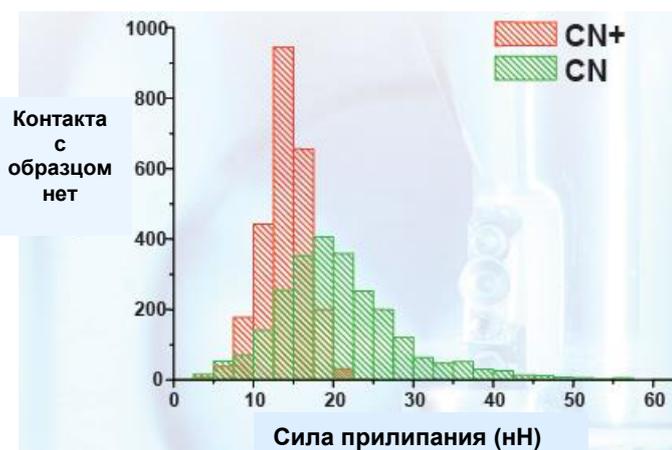


Рисунок 5. Объединенная гистограмма силы прилипания, измеренной на поверхностях с покрытием CN и CN+.

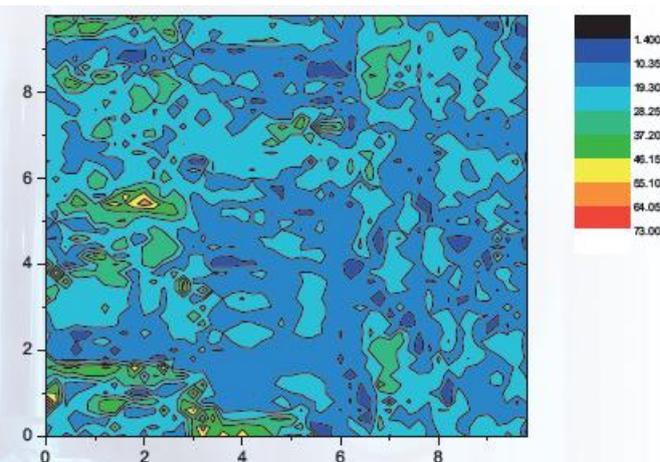


Рисунок 6. Схема сил для образца с покрытием CN (шкалы x/y в мкм).

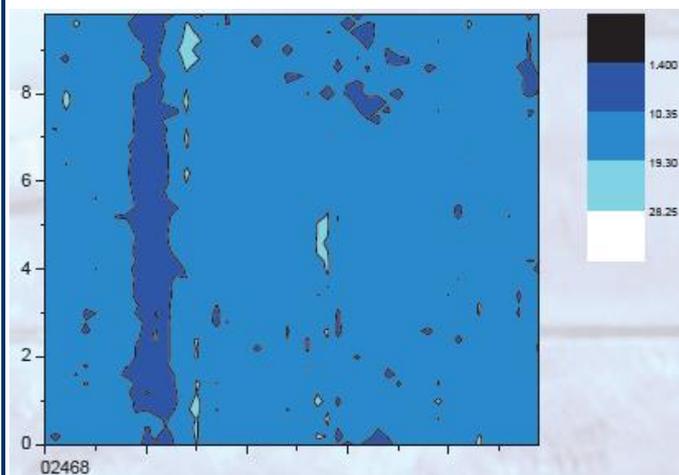


Рисунок 7. Схема силы прилипания для образца с покрытием CN+

Существует несколько видимых различий между двумя поверхностями. Средняя сила прилипания, измеренная для CN+, ниже, чем у CN. Следовательно, данные позволяют предположить, что поверхность со стандартным покрытием из нитрида хрома имеет области с более высокой силой прилипания, по сравнению с поверхностью с модифицированным покрытием CN+. Из Рисунка 6 ясно, что на поверхности со стандартным покрытием CN есть несколько "горячих точек" с высокими силами прилипания. В этих точках возможно прилипание во время таблетирования. Однако из Рисунка 7 видно, что на поверхности с модифицированным покрытием CN+ таких "горячих точек" нет. Следовательно, есть вероятность, что на поверхности с таким покрытием будет намного меньше прилипания в отдельных точках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время серии экспериментов было установлено, что характеристики прилипания для различных покрытий изменяются с изменением влажности. В сравнении с покрытием PharmaCote CN+, можно увидеть, что типичные покрытия из твердого хрома и алмазоподобного графита имеют более высокие характеристики прилипания в испытываемом диапазоне влажности. Также можно увидеть, что покрытие PharmaCote CN+ более устойчиво к капиллярному воздействию (влажности), чем типичные покрытия HC и DLC. Более того, покрытие CN+ выдерживает повышение силы прилипания при относительной влажности до 60%, что покрывает его более низкие характеристики прилипания при снижении относительной влажности.



Прилипание гранул к плоской поверхности наконечника штампа.



Сильное прилипание смеси к поверхности наконечника штампа.

Сравнительные схемы сил прилипания для стандартного и модифицированного (с дополнительной обработкой) покрытия PharmaCote CN показывают, что силы прилипания не только ниже, но и более соответствуют применяемой дополнительной обработке. Данное исследование показало, что использование атомной микроскопии силы является действенным методом для понимания взаимодействия при прилипании гранул к инструменту для таблетирования.



Штамп с покрытием PharmaCote+.



**molecular
profiles™**

ANALYTICS • CONSULTING • FORMULATIONS • BIOLOGICS



I HOLLAND®
TABLETTING SCIENCE

ООО «Фарминтек» - Эксклюзивный представитель компании IHolland Ltd. в России и странах СНГ.
тел. (495)950-5665, www.ift.ru

Материалы предоставлены компанией IHolland Ltd.