

Оценка Kollicoat® IR в качестве влажного связующего в процессе грануляции в псевдооживленном слое

Торстен Агнесе¹, Торстен Цех¹, Катрин Муффлер², Анита Рютцлер²

¹ Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория BASF SE (Людвигсхафен, Германия).

² Прикладная лаборатория, «Ромако Инноджет ГмбХ» (Штайнен, ГмбХ Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Привитый сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля Kollicoat® IR первоначально был разработан как пленкообразующий полимер немедленного высвобождения. Однако различные применения данного полимера позволили ему дополнительно проявить себя в качестве отличного влажного связующего. Как вспомогательное вещество без пероксидов (не содержит их изначально и не образует в процессе хранения) Kollicoat® IR является оптимальным вариантом влажного связующего вещества для использования в рецептурах, содержащих подверженный окислению активный фармацевтический ингредиент [1].

Целью данного исследования было сравнение свойств влажных связующих ПВС-ПЭГ и поливинилпирролидона с использованием инновационного гранулятора с псевдооживленным слоем VENTILUS 2.5 производства компании INNOJET. Дополнительно исследовали влияние концентрации связующего и скорости распыления на размеры и прочность гранул.

Материалы и методы

Материалы

В исследовании применяли следующие влажные связующие вещества:

- a. Поливинилпирролидон К 25 [ПВП К 25] (Kollidon® 25, BASF)
- b. Поливинилпирролидон К 90 [ПВП К 90] (Kollidon® 90F, BASF)

с. Привитый сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля [ПВС-ПЭГ] (Kollicoat® IR, BASF).

Для определения влияния водопоглотительных свойств наполнителя были выбраны три типичных вспомогательных вещества с разными характеристиками:

1. кальция фосфат безводный двухосновный (DICAFOSA60, ФКД, Германия);
2. микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) (Avicel® PH 101, FMC);
3. лактоза, мелкий порошок (GranuLac® 200, Meggle).

Оборудование

Используемое оборудование состояло из гранулятора с псевдооживленным слоем VENTILUS 2.5 (INNOJET Herbert Hüttlin) с емкостью продукта IPC 1 и форсункой IRN 2.

Характеристики гранул определяли с помощью воздушной просеивающей машины LPS 200 (Rheum) и набора сит (Retsch AS 200).

Состав рецептур

Концентрация отдельных растворов связующих веществ во всех испытаниях постоянно составляла 8 % (масса / масса). Исследуемые концентрации трех полимеров, подсчитанные по отношению к конечной массе просушенных гранул, составляли 1,5, 3,0 и 5,0 %.

В целях обеспечения сопоставимости как скорости распыления, так и потребления входящего воздуха все испытания были проведены с использованием партий продукта, содержащих 250 г исследуемых наполнителей.

Процесс грануляции

Грануляция была проведена при потреблении входящего воздуха, равном 30 – 45 м / ч. Поскольку концентрация полимера в используемых связующих растворах была одинаковой, для достижения требуемого содержания связующего вещества в конечных гранулах необходимо было регулировать скорость распыления (таблица 1).

Таблица 1. Скорости распыления, необходимые для достижения соответствующей концентрации связующего вещества

Концентрация связующего в-ва, %	Скорость распыления, г / мин	Длительность процесса, мин
1,5	3,1	15
3,0	6,3	15
5,0	10,4	15

Несмотря на существенные отличия между скоростями распыления, температура продукта удерживалась в пределах 28 – 35 °С путем варьирования температуры входящего воздуха.

Оценка характеристик гранул

Определение как количества остаточных мелких частиц, так и хрупкости гранул проведено с помощью стандартной воздушной просеивающей машины [2]. Количество неагломерированных частиц и хрупкость гранул определены с использованием сита с размером ячейки 125 мкм.

Дополнительно выполнен стандартный ситовой анализ, по результатам которого частицы были разделены на три категории в зависимости от их размера: крупные (> 355 мкм), средние (125 – 355 мкм) и мелкие (< 125 мкм).

Результаты и обсуждение

Наполнитель: кальция фосфат безводный двухосновный

Данный наполнитель можно считать «камнеподобным», поскольку он не растворяется и не поглощает воду.

Установлено, что концентрация мелких частиц в конечном грануляте зависит от количества влажного связующего вещества (рис. 1). Наилучшие связующие свойства продемонстрировал Kollidon® 90 F. При концентрации связующего вещества 1,5 % количество мелких частиц значительно уменьшилось. Kollicoat® IR проявил себя в качестве очень сильного связующего вещества. Однако для получения крепких гранул с низким содержанием мелких частиц рекомендуемая концентрация связующего вещества должна составлять 5,0 %. В данном исследовании Kollidon® 25 был признан сравнительно слабым связующим веществом, использование которого приводило к получению более хрупких гранул с повышенным содержанием мелких частиц. Для получе-

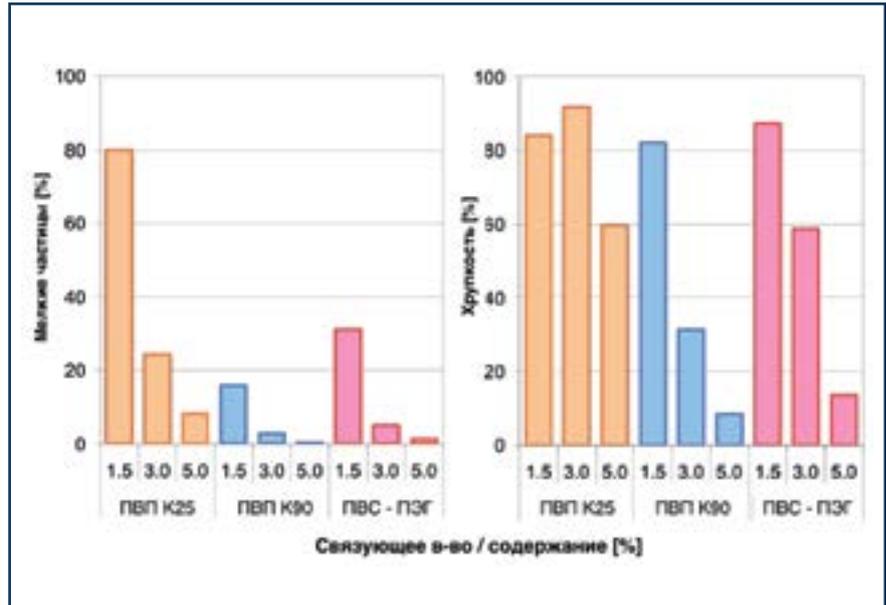


Рис. 1. Влияние типа и концентрации связующего вещества на содержание мелких частиц и хрупкость при использовании безводного двухосновного кальция фосфата в качестве наполнителя

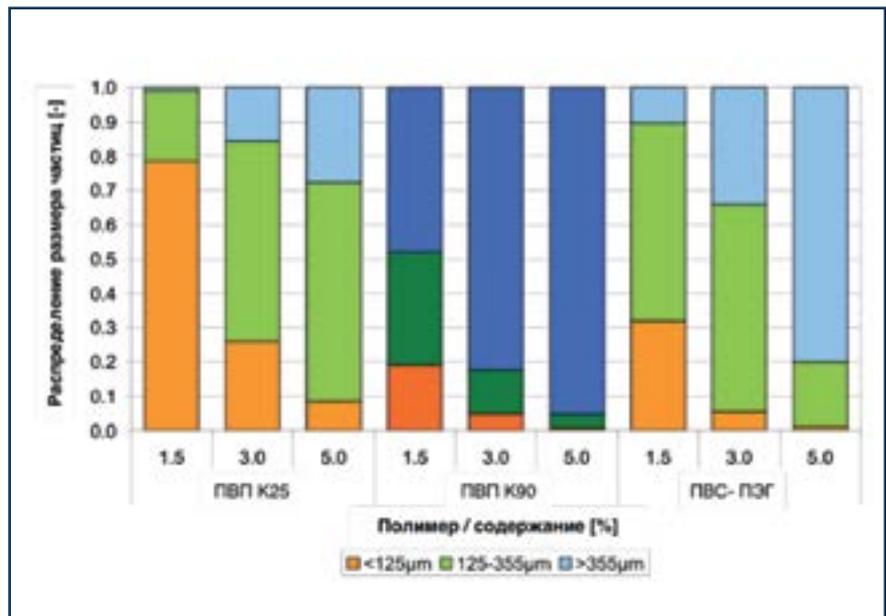


Рис. 2. Влияние типа и концентрации связующего вещества на РРЧ при использовании безводного двухосновного кальция фосфата в качестве наполнителя

ния крупных и крепких гранул концентрация связующего вещества должна превышать 5,0 %.

Что касается распределения размера частиц (РРЧ), результаты ситового анализа весьма схожи с данными тестирования, проведенного с помощью возду-

струйной просеивающей машины (рис. 2). Даже при низкой концентрации Kollidon® 90 F образует достаточно крупные гранулы. Концентрация Kollicoat® IR, равная 3,0 %, приводит к получению РРЧ, подходящего для таблетирования, учитывая малую долю

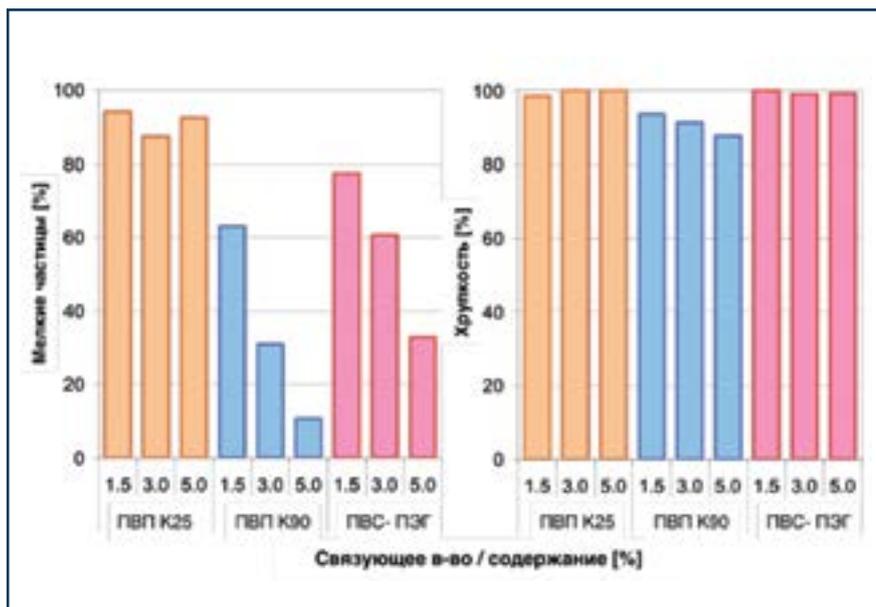


Рис. 3. Влияние типа и концентрации связующего вещества на содержание мелких частиц и хрупкость при использовании МКЦ в качестве наполнителя

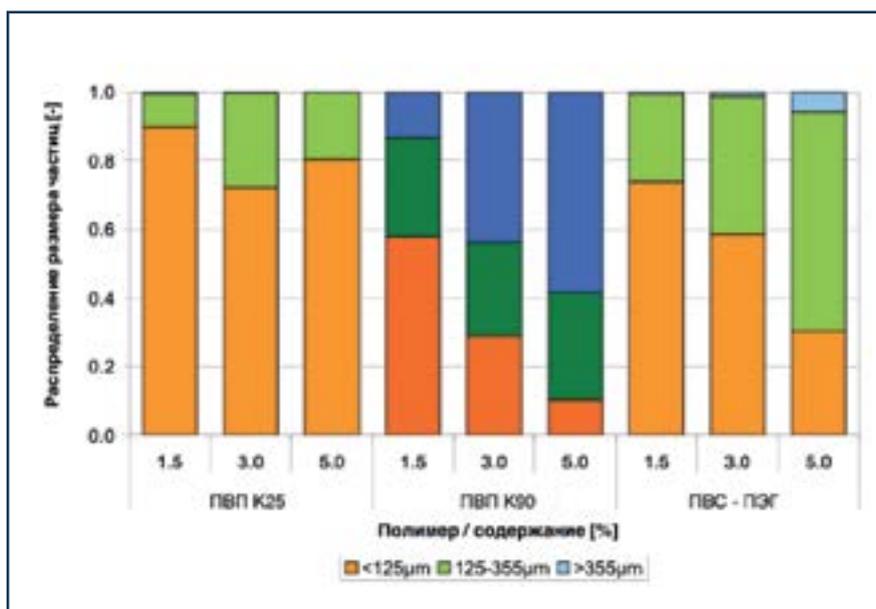


Рис. 4. Влияние типа и концентрации связующего вещества на РРЧ при использовании МКЦ в качестве наполнителя

мелких частиц и надлежащее количество частиц среднего и крупного размера.

Наполнитель: микрокристаллическая целлюлоза

В связи со значительной водопоглощаемостью МКЦ, в процессе грануляции данный наполнитель вел себя иначе. Несмотря на

наличие зависимости между количеством связующего вещества и содержанием мелких частиц при применении Kollidon® 90 F и Kollicoat® IR, фракция мелких частиц была существенно больше (рис. 3). Все гранулы, независимо от типа и концентрации связующего вещества, характеризуются очень высокой хрупкостью. Дан-

ный эффект был предположительно обусловлен быстрым поглощением воды МКЦ в процессе грануляции.

Только применение Kollidon® 90 F в качестве связующего вещества приводит к небольшому снижению хрупкости и наличию некоторой зависимости от концентрации связующего вещества. Наблюдаемый результат также подтверждают данные РРЧ. Наиболее сбалансированное РРЧ достигается при концентрации Kollidon® 90 F 3 %; в то же время Kollicoat® IR даже при концентрации 5,0 % проявляет тенденцию к образованию частиц в основном мелких и средних размеров. В данном исследовании Kollidon® 25 нельзя считать пригодным для использования в качестве связующего вещества (рис. 4).

Наполнитель: лактоза

Растворимая в воде лактоза приводит к образованию гранул при добавлении только воды. Связующие вещества, однако, поддерживают процесс гранулообразования, о чем свидетельствует явная зависимость между количеством связующего вещества, содержанием мелких частиц и хрупкостью (рис. 5).

Результаты РРЧ подтверждают данное наблюдение. Повышение концентрации каждого влажного связующего вещества сопровождается значительным уменьшением количества мелких частиц (рис. 6).

Заключение

Нижнее распыление в установке псевдооживленного слоя VENTILUS проявило себя в качестве приемлемой технологии влажной грануляции. Даже при изменении скорости распыления возможно проведение процесса грануляции с поддержанием схожих температур продукта.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном

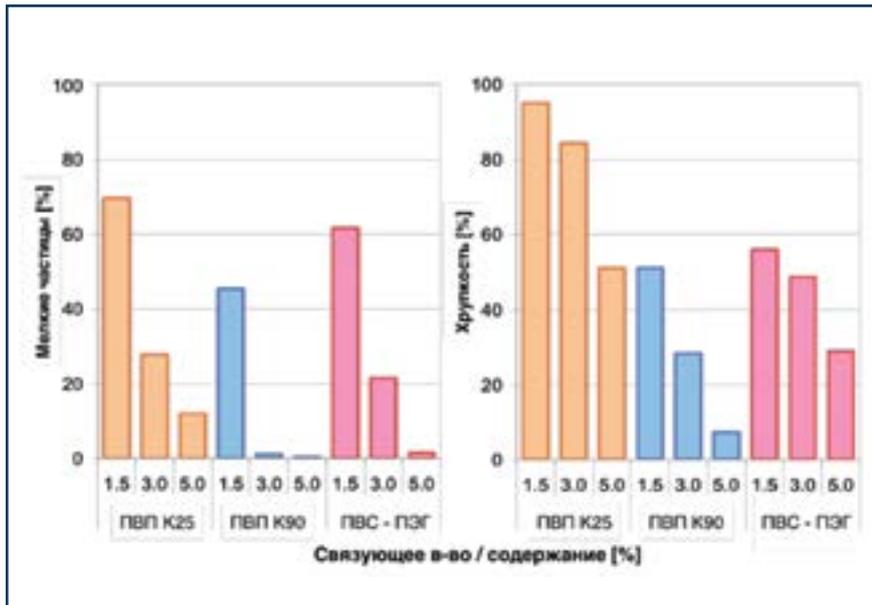


Рис. 5. Влияние типа и концентрации связующего вещества на содержание мелких частиц и хрупкость при использовании лактозы в качестве наполнителя

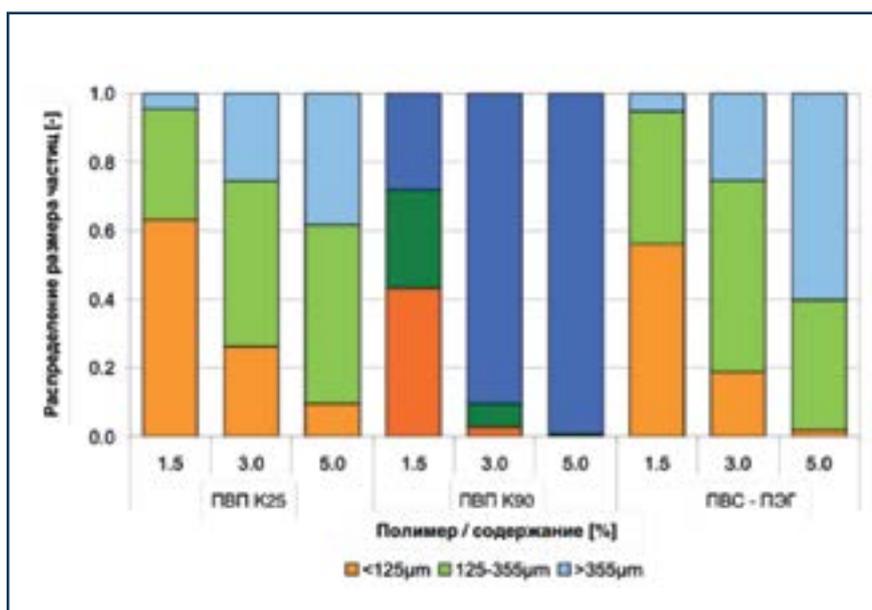


Рис. 6. Влияние типа и концентрации связующего вещества на РРЧ при использовании лактозы в качестве наполнителя

влиянии характеристик наполнителя на эффективность испытанных связующих веществ. По этой причине для каждого наполнителя следует определить подходящую концентрацию связующего вещества, необходимую для получения гранул надлежащего качества. Интересно отметить, что с точки зрения связующей способности Kollicoat® IR занял промежуточное положение между Kollidon® 25 и Kollidon® 90 F независимо от типа используемого наполнителя. ■



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: pharma-solutions-rus@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»: Украина, 04112, г. Киев, ул. Десятаревская, 62 Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77 www.aurora-pharma.com

Список литературы

1. Binding Properties of the New Polymer Kollicoat® IR; K. Kolter; AAPS Annual Meeting and Exposition, November 10 – 14, 2002; Toronto; Canada.
2. An Innovative Method to Determine the Strength of Granules; Th. Agnese, J.-P. Mittwollen, K. Kolter, M.G. Herting; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 16 – 20, 2008; Atlanta, Georgia; U.S.A.
3. Original publication: PBP World Meeting 2010 March 8 – 11, 2010, Valletta, Malta.

European Pharma Application Lab | G-ENP / SE 578