

Сравнительный анализ свойств Kollicoat® IR и различных типов поливинилпирролидона в процессах грануляции с высоким усилием сдвига и в псевдооживленном слое

Торстен Агнесе¹, Торстен Цех¹, Верена Гайзелхарт²

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

²Отдел технической поддержки стран Европы, Pharma Solutions, BASF SE (Лампертхайм, Германия).

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com



Kollicoat® IR

Настоящий мультиталант

- Надежный и эффективный процесс нанесения покрытия благодаря низкой вязкости полимерного раствора
- Идеально подходит для на-слоения лекарств благодаря высокой эластичности полимерного покрытия
- Высокая стабильность рецептур с чувствительными к кислороду лекарственными средствами благодаря отсутствию пероксидов в полимере

Наше сервисное предложение

Мы предоставляем глубокую экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм. Сочетание нашего обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет заказчикам создавать уникальные рецептуры с добавленной стоимостью.

Больше информации представлено на сайте www.pharma.basf.com
Для запроса образцов свяжитесь с нами по адресу: pharma-solutions-rus@basf.com

Введение

Kollicoat® IR – привитый сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля – был первоначально разработан для применения в качестве пленкообразующего полимера немедленного высвобождения. Кроме того, данный полимер дополнительно обладает отличными связующими свойствами при влажной грануляции. Отсутствие пероксидов в составе синтезированного полимера позволяет применять

его в качестве связующего вещества для подверженных окислению активных ингредиентов [1].

Оценка свойств Kollicoat® IR при влажной грануляции была проведена путем сравнения полученных данных со свойствами поливинилпирролидона (ПВП), который можно рассматривать в качестве стандартного связующего вещества в процессе влажной грануляции. Существует несколько различных типов поли-

Таблица 1.
Схема процесса грануляции в установке с высоким усилием сдвига

Загрузка	400 г
Скорость лопастной мешалки	200 об/мин
Скорость чоппера	2000 об/мин
Длительность процесса	15 мин
Просеивание	1,6 мм (влажное)
	0,8 мм (сухое)
Длительность сушки (в псевдооживленном слое)	30 мин

Таблица 2.
Схема процесса грануляции в установке псевдооживленного слоя

Загрузка	1150 г
Расход входящего воздуха	85 – 110 м³/ч
Температура входящего воздуха	60 °C
Длительность процесса	45 мин
Скорость распыления	21 г/мин

мера, отличающихся по молекулярной массе, вязкости и величине «К». Kollidon® 25 (ПВП К25), Kollidon® 30 (ПВП К30) и Kollidon® 90 F (ПВП К90) являются типичными влажными связующими веществами. С точки зрения большинства свойств, Kollidon® 25 и Kollidon® 30 практически одинаковы, в то время как водные растворы Kollidon® 90 F значительно отличаются по связующим свойствам и вязкости [2].

Цель данного исследования – сравнить свойства Kollicoat® IR и типов повидона Kollidon® 25 и Kollidon® 90 в процессе влажной грануляции с высоким усилием сдвига (ГВУС) и в псевдооживленном слое (ГПС).

Материалы и методы

Материалы

Тестирование проводилось на влажных связующих Kollidon® 25, Kollidon® 90 F и Kollicoat® IR (все – производства компании BASF). В качестве наполнителя использован специальный сорт лактозы, предназначенный для процесса влажной грануляции (GranuLac® 200, Meggle).

Метод

Грануляцию проводили согласно схеме, указанной в табл. 1 и 2.

Во всех опытах связующие вещества наносили в форме водных растворов до достижения содержания, равного 5% от конечной массы гранул. Все гранулы были проанализированы с точки зрения размера частиц и хрупкости. Полученные гранулы были затем спрессованы в таблетки при усилении прессования 15 кН.

Вязкость

Определение динамической вязкости полимерных растворов проводилось с помощью ротационного реометра Thermo Scientific HAAKE RotoVisco 1 с контролем температуры жидкости в конфигурации «концентрические цилиндры».

Грануляторы

ГВУС проводили в установке Р1-6 (Diosna), оснащенной 2-литровой емкостью продукта.

ГПС проводилась в установке GPCG 3 (Glatt), оснащенной продуктовой емкостью объемом 5 л и верхней распылительной форсункой (диаметр сопла – 0,8 мм).

Распределение размеров частиц

Анализ выполняли с использованием набора сит AS 200 (Retsch) с размером ячеек в пределах 38 – 500 мкм (согласно ЕФ). Результаты разделили на три категории в зависимости от размера частиц: крупные (>355 мкм), средние (125 – 355 мкм) и мелкие (<125 мкм).

Хрупкость

Остаточные количества мелких частиц (остаточных неагломерированных частиц) и хрупкость гранул определяли с помощью воздушной просеивающей машины LPS 200 (Rheum) с использованием сита с размером ячейки 125 мкм [3].

Прессование

Прессование выполняли на однопуансонном таблеточном прессе XP 1 (Korsch) с плоскоцилиндрическими пуансонами (диаметр – 8 мм).

Прочность на растяжение

Прочность таблеток на раздавливание определяли с помощью автоматического тестера НТ-ТМВ-СІ-12 FS (Kraemer). Полученные результаты использовали для расчета прочности на растяжение согласно уравнению, приведенному на рис. 1.

$$\sigma = \frac{2 \cdot F_c}{\pi \cdot h \cdot d}$$

Рис. 1. σ – прочность на растяжение, Н/мм²; F_c – прочность на раздавливание, Н; h – высота таблетки, мм; d – диаметр, мм

Результаты и обсуждение

В процессе влажной грануляции динамическая вязкость является одним из наиболее важных физических свойств связующего раствора. Гидродинамические характеристики влияют как на распределение жидкости по поверхности частиц (длительность процесса внедрения связующего раствора в порошковую смесь), так и на технологичность процесса (нанесение с помощью распылительной форсунки). Динамическая вязкость изучаемых водных связующих растворов проявила типичную зависимость от содержания полимера (рис. 2). Растворы на основе Kollidon® 90 F были значительно более вязкими, чем растворы Kollidon® 25, что обусловлено разницей в молекулярной массе. Kollicoat® IR занял промежуточное положение между двумя типами ПВП.

Процессы ГВУС и ГПС значительно отличались с точки зрения количества жидкости, необходимого для надлежащей грануляции. В ГПС связующее вещество растворяли в объеме воды, равном 75% от размера конечной партии, в то время как в ГВУС максимальное количество используемой воды соответствовало лишь 10% от конечной массы сухих гранул. Как следствие, в ГВУС необходимо было использовать более концентрированные связующие растворы, что в свою очередь привело к повышению вязкости. Что касается внешнего вида гранул, произведенных по одинаковой технологии, не было выявлено никаких различий между исследуемыми связующими веществами (рис. 6 – 11). В то же время при использовании различных технологий выявлены четкие различия между частицами. Более высокие механические напряжения, применяемые в ГВУС, привели к уплотнению частиц (см. рис. 6 – 8), в то время как в ГПС наблюдалось склеивание частиц, что вызвало увеличе-

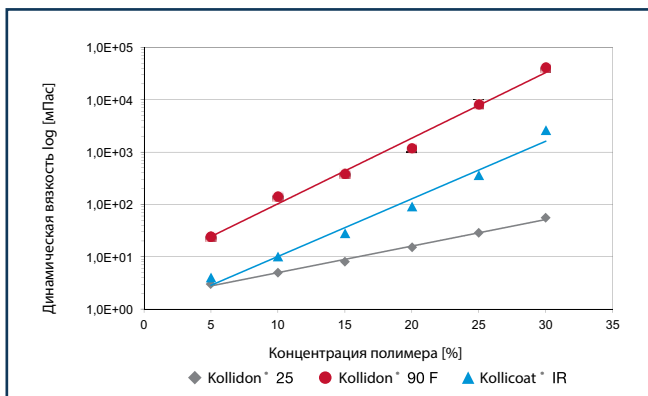


Рис. 2. Зависимость динамической вязкости водных полимерных растворов от концентрации полимера

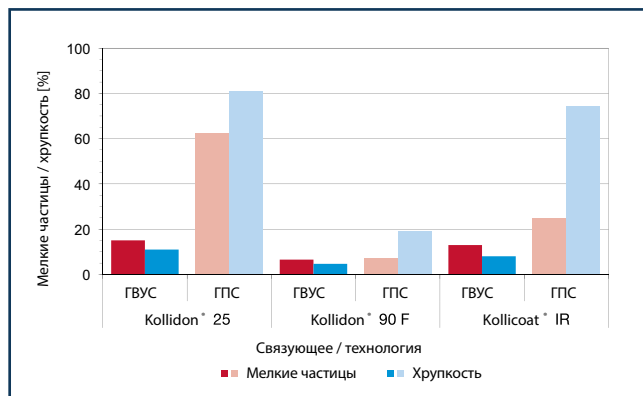


Рис. 3. Влияние технологии производства и типа связующего вещества на содержание мелких частиц и хрупкости после 3 мин тестирования

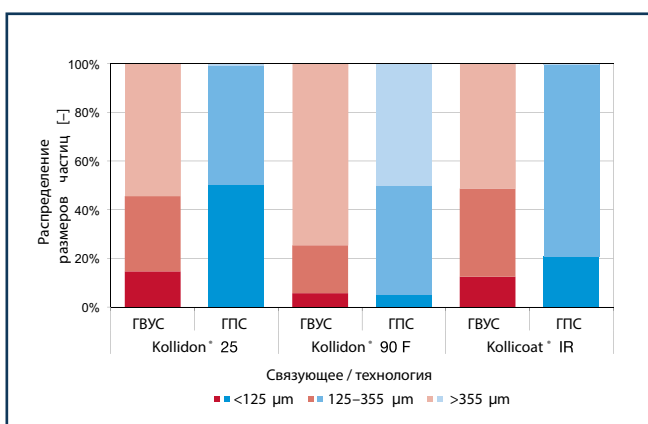


Рис. 4. Распределение размеров частиц в зависимости от технологии производства и типа связующего вещества

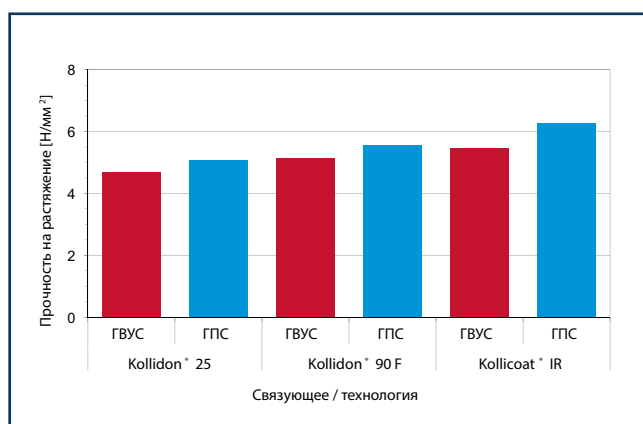


Рис. 5. Зависимость между прочностью таблеток на растяжение, применяемой технологией производства и типом связующего вещества

ние их пористости и изменение формы (см. рис. 9 – 11).

ГВУС привела к образованию агломератов с очень малой хрупкостью и содержанием остаточных мелких частиц, равным лишь 10%. В ГПС наблюдались более выраженные различия между связующими свойствами (рис. 3). Столь большая разница между двумя технологиями грануляции была обусловлена главным образом дополнительным связующим действием растворимого в воде наполнителя лактозы. Однако независимо от используемой технологии применение Kollicoat[®] IR в качестве связующего вещества привело к образованию агломератов с промежуточными свойствами между двумя сортами ПВП. Аналогичное явление на-

блюдалось и для распределения размеров частиц. ГВУС позволила получить агломераты более крупного размера с более низким содержанием мелких частиц, в то время как в ГПС наблюдалось более равномерное распределение частиц по размерам, особенно для Kollidon[®] 25 и Kollicoat[®] IR (рис. 4).

Несмотря на то что агломераты, полученные в процессе ГВУС, были более прочными по сравнению с полученными в ГПС, прочность на растяжение таблеток на основе агломератов из ГПС была более высокой (рис. 5).

Заключение

Вязкость полимера играет значительную роль в процессе влажной грануляции независимо от

применяемой технологии. Она влияет на динамику увлажнения и длительность сушки, таким образом определяя свойства конечных гранул. Не содержащий пероксидов Kollicoat[®] IR проявил себя в качестве эффективного и простого в использовании связующего вещества для процессов грануляции с высоким усилием сдвига и в псевдооживленном слое. Полученные гранулы обладали отличной прессуемостью, что позволило произвести очень прочные таблетки.

Kollicoat[®] IR позволяет преодолеть разрыв между Kollidon[®] 25 и Kollidon[®] 90 F с точки зрения связующей эффективности и вязкости и способствует образованию таблеток с прочностью, сопоставимой с Kollidon[®] 90 F. ■



Рис. 6. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГВУС с применением Kollidon® 25 в качестве связующего вещества

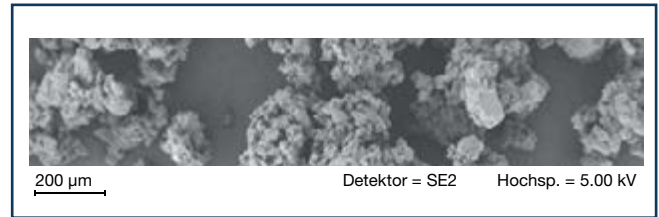


Рис. 10. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГПС с применением Kollidon® 90 F в качестве связующего вещества



Рис. 7. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГВУС с применением Kollidon® 90 F в качестве связующего вещества



Рис. 11. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГПС с применением Kollicoat® IR в качестве связующего вещества

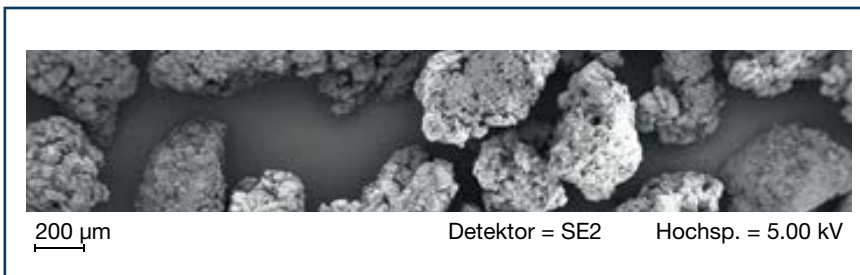


Рис. 8. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГВУС с применением Kollicoat® IR в качестве связующего вещества



Рис. 9. РЭМ-изображение агломератов лактозы, полученных путем ГПС с применением Kollidon® 25 в качестве связующего вещества



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. Дегтяревская, 62
Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77
info@tc-aurora.com

Список литературы:

1. Kolter K. Binding properties of the new polymer Kollicoat® IR; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 10–14, 2002; Toronto, Canada.
2. Bühler V. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; 9th edition; 2008; BASF SE, Ludwigshafen, Germany.
3. Agnese T., Mittwollen J.-P., Kolter K., Herting M.G. An Innovative Method to Determine the Strength of Granules; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 16–20, 2008; Atlanta, Georgia, U.S.A.