

Сравнение физических свойств гранул на основе Kollidon® SR, полученных при грануляции с высоким усилием сдвига и по технологии «весь процесс в одном котле»

Торстен Агнеше¹, 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



Kollidon® SR

Матрицеобразователь, обеспечивающий превосходное замедленное высвобождение

- Превосходный матрицеобразователь для применения в процессе прямого прессования
- Обеспечивает постоянное и надежное высвобождение ЛС во всех кишечных средах
- Надежное применение благодаря отличным характеристикам сыпучести и прессуемости

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

Матричные рецептуры на основе поливинилацетата (ПВА) хорошо известны своей способностью гарантировать надежное пролонгированное высвобождение [1]. ПВА является главным компонентом вспомогательного вещества для процесса прямого прессования (ПП) Kollidon® SR. В то же время при наличии таких отрицательных технологических характеристик, как малая прессуемость, неудовлетворительная сыпучесть или низкое содержание активного вещества, может возникнуть необходимость в применении таких процессов агломерации, как, например, влажная грануляция.

Для данной цели в фармацевтической промышленности зачастую используют грануляторы с высоким усилием сдвига (ГВУС). Традиционные ГВУС требуют наличия сушилки псевдоожиженного слоя для осуществления конечной сушки гранулята. Технология «весь процесс в

одном котле» позволяет избежать необходимости в применении сушилки псевдоожиженного слоя, что снижает капитальные и эксплуатационные затраты. Кроме того, эта технология обеспечивает более высокую производительность и меньшие выбросы пыли.

Таблица 1.
Изучаемые рецептуры

Номер рецептуры	Теофиллин, %	Kollidon®SR, %	Ludipress®LCE, %	Магния стеарат, %
1	40,00	59,50	-	0,50
2	40,00	34,75	24,75	0,50
3	40,00	24,75	34,75	0,50

Таблица 2.
Схема процесса грануляции в ГВУС

Объем емкости	3 л
Загрузка	500 г
Скорость лопастной мешалки	150 об/мин
Скорость чоппера	2200 об/мин
Длительность процесса	15 мин
Просеивание	1,6 мм (влажное) 0,8 мм (сухое)
Длительность сушки (на поддоне)	48 ч

одном котле» (ВПОК) позволяет проводить грануляцию и сушку в одной и той же емкости. Кроме того, использование оборудования ВПОК позволяет уменьшить пыльность и минимизировать усилия по очистке, что особенно важно в процессах, где применяются сильнодействующие активные вещества.

Цель данной работы – изучить влияние технологий ГВУС и ВПОК на свойства гранул на основе ПВА.

Материалы и методы

Материалы

В исследовании использовали такие материалы: порошок теофиллина 200 (Siegfried); Kollidon® SR и Ludipress® LCE (все – производства компании BASF).

Магния стеарат (Baerlocher) выступил в качестве лубриканта.

Рецептура

Грануляция была проведена с использованием трех порошковых смесей на основе Kollidon® SR, две из которых содержали также порообразователь Ludipress® LCE (табл. 1).

Метод

Грануляцию проводили согласно схемам, указанным в табл. 2 (ГВУС) и табл. 3 (ВПОК).

Независимо от использованной технологии масса добавляемой воды составляла около 20% относительно конечного размера партии. Воду добавляли непрерывно в течение 45 – 60 с.

Все гранулы были проанализированы с точки зрения гранулометрического состава (ГС) и затем спрессованы в таблетки при усилении прессования 20 кН.

Грануляция

Гранулятор P16 (Diosna) использовали в качестве ГВУС. Процесс грануляции «в одном котле» осуществляли с помощью RotoCube 60 (IMA).

Гранулометрический состав

Анализ был проведен с использованием набора сит AS 200 (Retsch) с размером ячеек в пределах 90 – 1000 мкм (согласно требованиям Европейской Фармакопеи). Дисперсные свойства частиц описаны с применением функции распределения Розина – Раммлера – Шперлинга – Беннета (RRSB).

Прессование

Процесс прессования проводили на однопуансонном таблеточном прессе XP 1 (Korsch) с плоскоцилиндрическими пуансонами с фаской диаметром 10 мм.

Прочность на растяжение

Прочность таблеток на раздавливание определяли с помощью автоматического тестера НТТМВCI12 FS (Kraemer). Полученные результаты послужили основой для расчета прочности на растяжение согласно уравнению 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

Визуальное сравнение агломератов свидетельствует о более крупных размерах частиц, полученных в ГВУС (рис. 2 – 4), по сравнению с гранулами ВПОК (рис. 5 – 7) независимо от состава рецептуры.

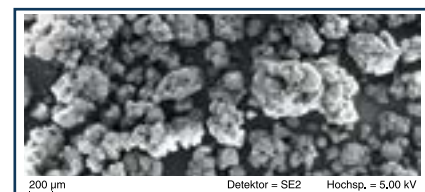


Рис. 2. РЭМ-изображение гранул ГВУС рецептуры #1



Рис. 3. РЭМ-изображение гранул ГВУС рецептуры #2

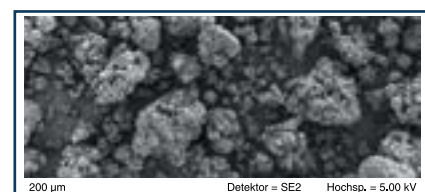


Рис. 4. РЭМ-изображение гранул ГВУС рецептуры #3

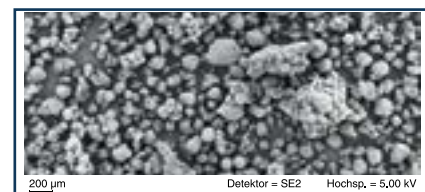


Рис. 5. РЭМ-изображение гранул ВПОК рецептуры #1

Таблица 3.
Схема процесса грануляции в установке ВПОК

Объем емкости	60 л
Загрузка	15 000 г
Скорость лопастной мешалки	125 об/мин
Скорость чоппера	1000 об/мин
Длительность процесса	15 мин
Просеивание	0,8 мм (сухое)
Температура нагревательного кожуха	60 °C
Уровень вакуума	15 – 30 мбар
Длительность сушки	90 – 180 мин



Рис. 6. РЭМ-изображение гранул ВПОК рецептуры #2

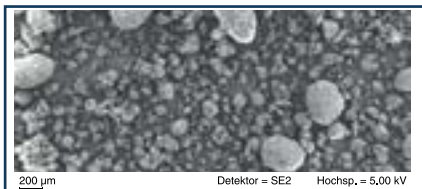


Рис. 7. РЭМ-изображение гранул ВПОК рецептуры #3

Результаты визуального сравнения были подтверждены данными анализа ГС (рис. 8). Механическое напряжение, возникающее в процессе сушки ВПОК в связи с вращением лопастной мешалки, приводит к повышению содержания мелких частиц в конечном продукте. Сушка на поддоне позволяет избежать дробления гранул.

Интересно заметить, что гранулы всех рецептов обладали отличной сыпучестью независимо от их ГС. Кроме того, все полученные таблетки обладали одинаковой прочностью на растяжение (рис. 9).

Характеристики растворения таблеток также были весьма схожи. Независимо от технологии производства профили растворения гранул ГВУС (рис. 10) были подобны профилям растворения гранул ВПОК (рис. 11).

Некоторое снижение скорости растворения отмечено лишь для таблеток на основе гранул рецептуры #1 ВПОК, которая не содержала порообразователя. Предположительно это было обусловле-

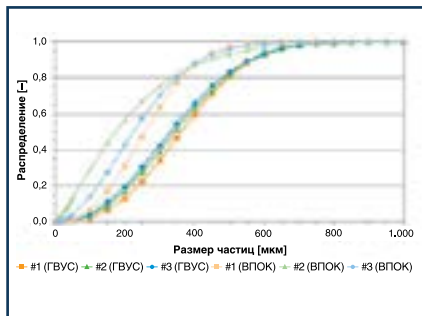


Рис. 8. ГС гранул, произведенных по различным технологиям

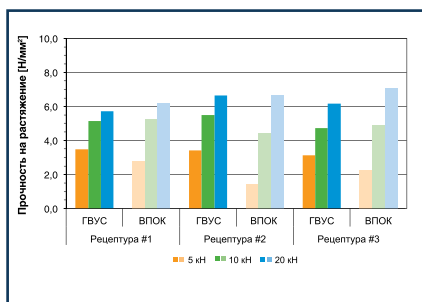


Рис. 9. Прочность на растяжение таблеток, полученных при различных усилиях прессования

но более низкой пористостью таблеток, обычно наблюдаемой в процессе прессования более мелких частиц.

Заключение

Применение различных технологий грануляции привело к производству агломератов разной прочности и размеров. В то же время все полученные грануляты характеризовались отличной сыпучестью и прессуемостью. Полученные таблетки обладали схожей растворимостью и прочностью на растяжение.

Таким образом, Kollidon® SR проявил себя в качестве надежного компонента как для рецептов прямого прессования, так и для процессов влажной грануляции. ■

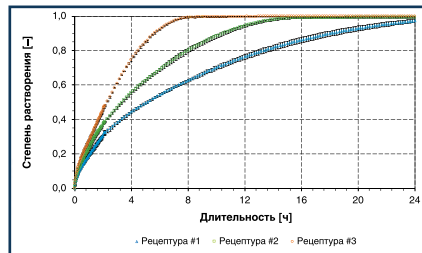


Рис. 10. Профили растворения таблеток, полученных путем прессования гранул ГВУС при усилии прессования 20 кН

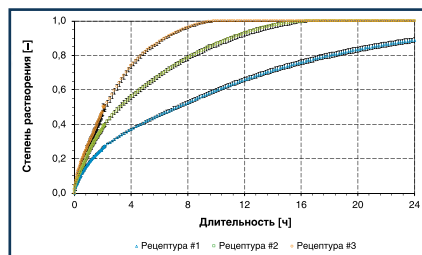


Рис. 11. Профили растворения таблеток, полученных путем прессования гранул ВПОК при усилии прессования 20 кН



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. Bühler V., Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; 9th edition; 2008; BASF SE, Ludwigshafen, Germany.