

Применение диспергатора Megatron® в технологии эмульсий и суспензий

Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая,

А.Н. Ляпунов

ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины», г. Харьков

E-mail: lyapunov_na@mail.ru

Введение

Размер частиц дисперсной фазы в эмульсиях и суспензиях, а также их распределение по размерам являются важными факторами для фармацевтического производства, от которых зависят качество, биодоступность, эффективность и безопасность лекарственных препаратов, представляющих собой дисперсные лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Размеры частиц эмульсий и суспензий также важны для качества косметических средств. На этапе фармацевтической разработки лекарственных препаратов необходимо оценить влияние размера частиц дисперсной фазы на функциональные свойства лекарственного препарата, установить связь с высвобождением и биодоступностью действующих веществ и / или эффективностью и безопасностью препарата, а также другими его потребительскими свойствами [1]. При необходимо-

сти следует стандартизовать размер частиц или их распределение по размерам. В руководстве CPMP / ICH / 367 / 96 corr. (Q6A) «Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances» (схема решений № 3) отмечено, что критерии приемлемости относительно размера частиц (распределения частиц по размерам) для действующих веществ устанавливаются, если размер частиц является критическим [2]:

- для растворения, растворимости или биодоступности;
- для технологичности лекарственного препарата;
- для стабильности лекарственного препарата;
- для однородности содержания действующего вещества в лекарственном препарате;
- для сохранения внешнего вида препарата.

Чтобы обеспечить соответствие лекарственного препарата или косметического средства нормам спецификации по показателю «Размер частиц», нужно выбрать соот-

ветствующее технологическое оборудование и разработать рациональную технологию производства.

Существуют различные технологии диспергирования частиц. Классической является технология измельчения частиц дисперсной фазы эмульсий и суспензий с помощью диспергаторов типа «ротатор-статор». Фирма Kinematica AG (Швейцария) под торговым названием Megatron® производит современные диспергаторы такого типа как для разработки технологических процессов в лабораторных условиях, так и для серийного промышленного производства. Это высокоскоростное оборудование, которое предназначено для эффективного диспергирования жидких и твердых частиц в жидкой среде в замкнутом цикле, для чего используют разные конструкции статора и регулируемую частоту вращения ротора до 25 000 об / мин.

Цель работы – исследование эффективности диспергирования дисперсной фазы модельных эмульсий и суспензий с помощью лабораторного диспергатора типа «ротатор-статор» Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 (рис. 1).



Рис. 1. Диспергатор типа «ротатор-статор» Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 производства компании Kinematica AG (Швейцария) в комплекте с термостатом Julabo F-25, который выпускает компания Julabo Labortechnik GmbH (Германия) (А) и сменные статоры к диспергатору (Б)

Таблица 1. Составы эмульсий, использованных в эксперименте

Компонент	Содержание компонентов, % масс	
	Эмульсия № 1	Эмульсия № 2
Бензилбензоат	20,0	–
Вазелиновое масло	–	10,0
Вазелин белый	–	10,0
Цетостеариловый спирт типа А (Kolliphor® CSA, BASF)	1,7	–
Макрогол 20 цетостеариловый эфир (Eumulgin B 2, BASF)	–	2,7
Цетостеариловый спирт (Lanette O, BASF)	–	1,8
Пропиленгликоль	5,0	9,5
Вода очищенная	До 100,0	До 100,0

Объекты и методы исследований

В качестве объектов исследования использовали эмульсии типа м/в и суспензии. Составы эмульсий представлены в табл. 1.

Эмульсия № 1 представляла собой 20 % эмульсию бензилбензоата, который является трудноэмульгируемой жидкостью. В эмульсии № 2 в качестве дисперсной фазы содержалась смесь вазелина белого и вазелинового масла. Состав эмульгаторов для каждой эмульсии был подобран таким образом, чтобы она сохраняла жидкую консистенцию при комнатной температуре, а эмульгаторы не оказывали существенного влияния на размер частиц масляной фазы, то есть был исключен эффект самоэмульгирования.

Для изготовления эмульсий компоненты загружали в вакуумный реактор-гомогенизатор РП-5Д [3], нагревали до температуры 70 °С, перемешивали до плавления эмульгаторов, эмульгировали в течение 10 мин при частоте вращения турбинной мешалки 3000 об / мин и охлаждали до комнатной температуры при перемешивании скребковой и лопастной мешалками. Изготовленную эмульсию помещали в бункер диспергатора Megatron® MT 1 50 SHS F / 2 (см. рис. 1) и обрабатывали при определенной частоте вращения ротора от 5000 до 25 000 об / мин в течение 1 мин.

Для изготовления эмульсий и суспензий использовали лекарственные вещества (бензилбензоат, ацикловир, нефопама гидрохлорид (далее – нефопам) и мелоксикам) [4, 5] и вспомогательные вещества, указанные в табл. 1 [5, 6]. Суспензии изготавливали с помощью двух методов.

С использованием метода диспергирования осуществляли механическое измельчение лекарственного вещества в подходящей жидкой среде с помощью диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F / 2. Измельчение проводили в течение 1 мин при частоте вращения ротора от 5000 до 25 000 об / мин, не допуская нагрева суспензии до температуры выше 40 °С во избежание растворения лекарственного вещества и его перекристаллизации при охлаждении с образованием крупных кристаллов. Суспензию охлаждали путем подачи в рубашку емкости воды с температурой $1 \pm 0,2$ °С при помощи термостата Julabo F-25 (компания Julabo Labortechnik GmbH, Германия). Средой для диспергирования частиц ацикловира служил пропиленгликоль (ПГ), нефопама – полиэтиленоксид 400 (ПЭО 400), а мелоксикама – этанол (96 %). Выбор растворителей осуществляли с учетом растворимости в них действующих веществ в зависимости от температуры и способности растворителей к смачиванию порошков [7, 8].

По второму методу лекарственное вещество полностью растворяли при нагревании в подходящем растворителе с получением насыщенного раствора, который затем помещали в бункер диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 и при перемешивании охлаждали с помощью термостата Julabo F-25. При появлении признаков кристаллизации лекарственного вещества из насыщенного раствора проводили диспергирование образующихся кристаллов при частоте вращения ротора диспергатора 5000 об / мин и охлаждении суспензии до комнатной температуры. В этой технологии сочетается конденсационный метод (изогидрическая кристаллизация) и метод диспергирования.

Размер частиц и их распределение по размерам определяли с помощью метода лазерной дифракции на анализаторе размера частиц SALD-2201 производства компании SHIMADZU (Япония) и метода оптической микроскопии с использованием микроскопа с окуляр-микрометром MBL-2100 (компания Krüss, Германия) [5].

Результаты исследований и их обсуждение

Эмульсия № 1 исходно после перемешивания лопастной и скребковой мешалками имеет средний размер частиц около 98 мкм и широкое распределение частиц по размерам (рис. 2А, табл. 2).

Эмульгирование бензилбензоата в реакторе-гомогенизаторе турбинной мешалкой при частоте вращения ротора 3000 об / мин приводит к уменьшению среднего диаметра частиц в 7,4 раза (до 13,298 мкм). При этом уменьшается диапазон распределения частиц по размерам: в частности, наибольший диаметр частиц во фракции, составляющей 90 % от общего числа частиц, уменьшается в 8,7 раза (с 249,167 до 28,501 мкм) (см. табл. 2).

Обработка эмульсии бензилбензоата 20 % с помощью диспергатора Megatron® приводит к

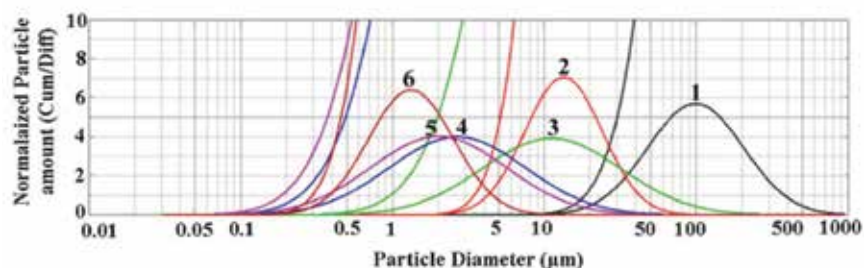


Рис. 2А. Распределение частиц дисперсной фазы по размерам в эмульсиях бензилбензоата 20 % (эмульсиях № 1) при разных режимах их обработки: 1 – исходно (без диспергирования) после перемешивания скребковой и лопастной мешалками с частотой вращения 60 об / мин; 2 – диспергирование турбинной мешалкой в реакторе (3000 об / мин); 3 – диспергирование с помощью Megatron® (5000 об / мин); 4 – диспергирование с помощью Megatron® (10 000 об / мин); 5 – диспергирование с помощью Megatron® (15 000 об / мин); 6 – диспергирование с помощью Megatron® (25 000 об / мин)

Таблица 2. Некоторые параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в эмульсиях № 1 при разных режимах их обработки

Режим обработки	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
№ 1	38,746	98,381	249,167	98,403
№ 2	6,291	13,305	28,501	13,298
№ 3	2,844	11,053	42,914	11,052
№ 4	0,701	2,655	9,974	2,654
№ 5	0,532	1,995	7,483	1,995
№ 6	0,567	1,314	3,025	1,313

Примечание. Dv(10) – наибольший диаметр частиц во фракции с наименьшим диаметром частиц, составляющей 10 % от общего числа частиц; Dv(50) – наибольший диаметр частиц во фракции, составляющей 50 % от общего числа частиц; Dv(90) – наибольший диаметр частиц во фракции, составляющей 90 % от общего числа частиц.

существенному уменьшению размера частиц и сужению диапазона их распределения по размерам начиная с частоты вращения ротора 10 000 об / мин (см. табл. 2). После обработки эмульсии бензилбензоата 20 % при частоте вращения ротора 25 000 об / мин средний объемный диаметр частиц уменьшается до 1,313 мкм, то есть почти в 75 раз по сравнению с исходным диаметром и в 10,1 раза по сравнению с диаметром частиц дисперсной фазы эмульсии, изготовленной в реакторе-гомогенизаторе. При этом 90 % от общего числа частиц имеют наибольший диаметр – 3,025 мкм, что соответственно в 82,4 раза и в 9,4 раза меньше (см. табл. 2). Уменьшение размера частиц наглядно продемонстрировано на рис. 2Б.

Обработка в диспергаторе Megatron® эмульсии № 2 была еще более эффективной (рис. 3, табл. 3). Диапазон распределения частиц по размерам сужался, а размер частиц уменьшался по мере повышения частоты вращения ротора. При частоте 15 000 – 25 000 об / мин образуются ультрамикрорегенные системы, имеющие белый цвет с голубым оттенком и опалесценцией. После обработки эмульсии № 2 при частоте вращения ротора 25 000 об / мин средний объемный диаметр частиц

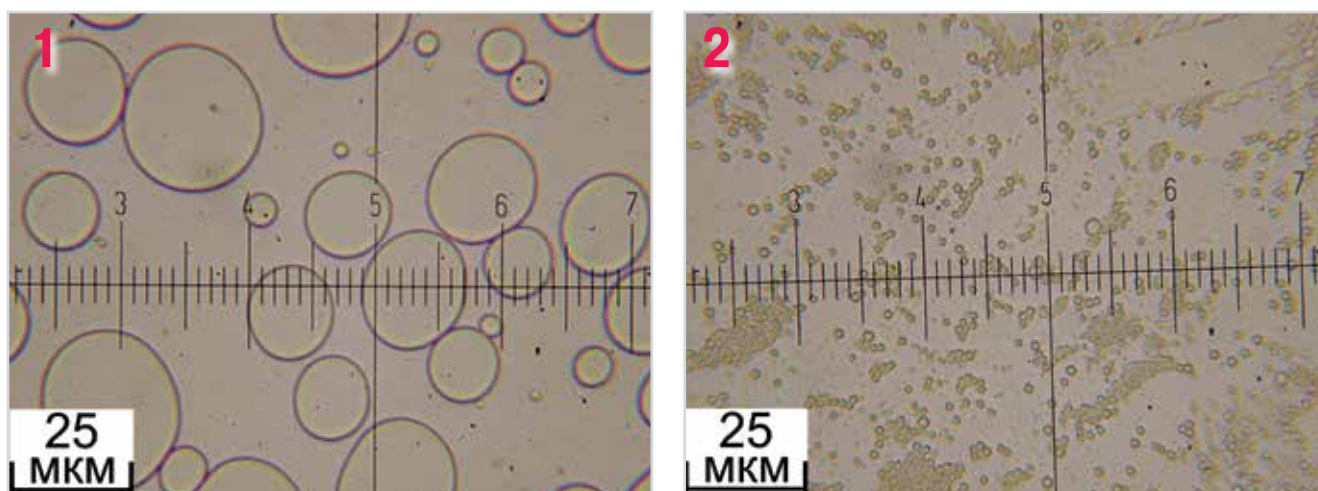


Рис. 2Б. Микрофотографии эмульсии бензилбензоата 20 %, изготовленной в реакторе-гомогенизаторе при частоте вращения турбинной мешалки 3000 об / мин (1) и обработанной после этого с помощью диспергатора Megatron® при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2)

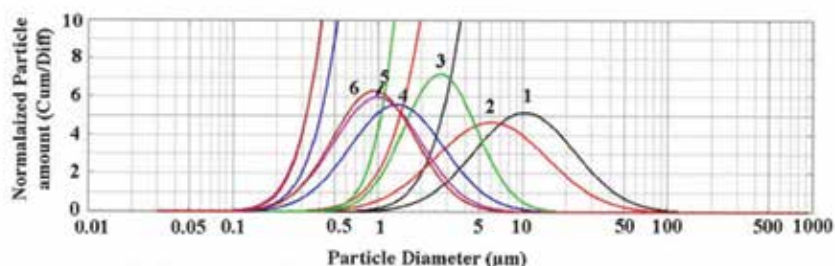


Рис. 3. Распределение частиц дисперсной фазы по размерам в эмульсионных основах (эмульсиях № 2) при разных режимах их обработки:

- 1 – диспергирование турбинной мешалкой в реакторе (3000 об / мин);
- 2 – диспергирование с помощью Megatron® (5000 об / мин);
- 3 – диспергирование с помощью Megatron® (10 000 об / мин);
- 4 – диспергирование с помощью Megatron® (15 000 об / мин);
- 5 – диспергирование с помощью Megatron® (20 000 об / мин);
- 6 – диспергирование с помощью Megatron® (25 000 об / мин)

Таблица 3. Некоторые параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в эмульсионных основах, при разных режимах их обработки

Режим обработки	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
№ 1	3,629	10,192	28,620	10,190
№ 2	1,930	6,013	18,795	6,015
№ 3	1,276	2,671	5,652	2,670
№ 4	0,518	1,341	3,488	1,340
№ 5	0,406	0,987	2,411	0,987
№ 6	0,403	0,934	2,187	0,934

Примечание. Пояснения относительно Dv(10), Dv(50) и Dv(90) см. в примечании к табл. 2.

уменьшается до 0,934 мкм, то есть почти в 10,9 раза по сравнению с диаметром частиц дисперсной фазы эмульсии № 2, изготовленной в реакторе-гомогенизаторе. При этом 90 % от общего числа частиц имеют наибольший диаметр – 2,187 мкм, что в 13,1 раза меньше наибольшего диаметра такой же фракции частиц эмульсии № 2, изготовленной в реакторе-гомогенизаторе (см. табл. 3).

Диспергатор Megatron® позволяет эффективно диспергировать масляную фазу эмульсий типа м/в. Существенное уменьшение размера частиц и сужение диапазона распределения частиц по размерам представляется важным для однородности эмульсий и стандартизации размера частиц (при условии адекватной стабили-

зации эмульсий как дисперсных систем).

Было исследовано влияние обработки суспензий на диспергаторе Megatron® MT 1 50 SHS F / 2 на размер частиц их дисперсной фазы.

Как следует из данных табл. 4, с повышением частоты вращения ротора возрастает эффективность

диспергирования мелоксикама в среде этанола (96 %); размер частиц мелоксикама и диапазон их распределения по размерам уменьшаются. Исходно субстанция мелоксикама характеризуется достаточно широким диапазоном распределения частиц по размерам (см. рис. 4), но имеет небольшой средний объемный размер частиц – 13,157 мкм (см. табл. 4). Обработка суспензии в течение 1 мин при частоте 25 000 об / мин позволяет уменьшить средний объемный размер частиц в 1,52 раза, а наибольший размер 90 % частиц – в 1,82 раза (см. табл. 4).

Обработка суспензии мелоксикама на диспергаторе позволяет уменьшить размер достаточно мелких частиц и сузить диапазон их распределения по размерам (см. рис. 4, табл. 2), что важно для преодоления седиментационной и термодинамической неустойчивости суспензий при хранении [9].

На рис. 5 и в табл. 5 представлены результаты диспергирования частиц ацикловира в среде ПГ.

Как следует из рис. 5 и табл. 5, обработка суспензии ацикловира на диспергаторе Megatron® в течение 1 мин при частоте вращения ротора 25 000 об / мин приводит к уменьшению среднего объемного размера частиц в 2,6 раза, а наибольшего размера частиц в 90 %-ной фракции – в 4,8 раза.

Следует отметить, что измельчение твердых частиц, имеющих кристаллическую структуру, оказывается менее эффективным, чем диспергирование жидких частиц

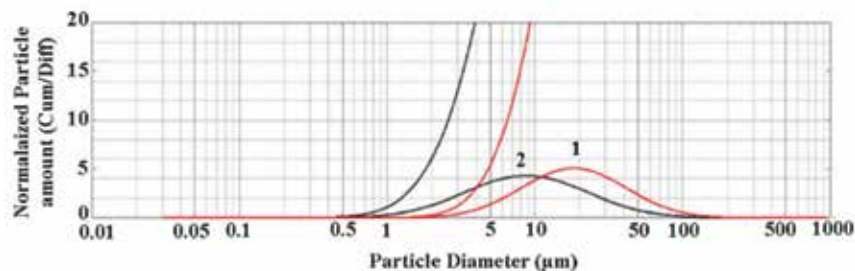


Рис. 4. Распределение частиц дисперсной фазы по размерам в суспензиях мелоксикама в этаноле (96 %) исходно без диспергирования (1) и после диспергирования в течение 1 мин с помощью диспергатора Megatron® при частоте вращения ротора 25 000 об / мин

Таблица 4. Некоторые параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в суспензиях мелоксикама при разных режимах их обработки

Режим обработки	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
Исходно	3,238	13,159	53,635	13,157
5000 об / мин	2,703	11,361	47,688	11,361
15 000 об / мин	2,620	10,823	44,829	10,823
25 000 об / мин	2,554	8,666	29,551	8,666

Примечание. Пояснения относительно Dv(10), Dv(50) и Dv(90) см. в примечании к табл. 2.

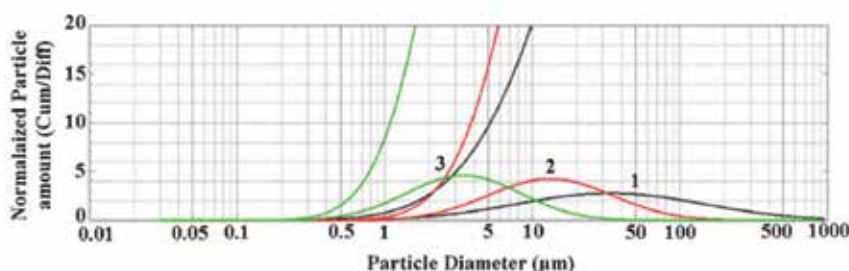


Рис. 5. Распределение частиц дисперсной фазы по размерам в суспензиях ацикловира в ПГ исходно без диспергирования (1), после диспергирования в течение 1 мин с помощью Megatron® при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2) и при сочетании изогидрической кристаллизации с диспергированием при частоте вращения ротора 5000 об / мин (3)

Таблица 5. Некоторые параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в суспензиях ацикловира в ПГ исходно без диспергирования (1), после диспергирования в течение 1 мин с помощью Megatron® при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2) и при сочетании изогидрической кристаллизации с диспергированием при частоте вращения ротора 5000 об / мин (3)

Режим обработки	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
№ 1	5,105	33,434	219,711	33,424
№ 2	3,786	13,096	45,403	13,093
№ 3	1,071	3,382	10,673	3,381

Примечание. Пояснения относительно Dv(10), Dv(50) и Dv(90) см. в примечании к табл. 2.

масляной фазы эмульсий (см. табл. 2 и 3). В связи с этим была использована комбинированная технология, сочетающая изогидрическую кристаллизацию и диспергирование, при которой эффективность диспергирования существенно возрастает даже при низкой частоте вращения ротора – 5000 об / мин. При этой технологии средний объемный размер частиц уменьшается почти в 10 раз, а наибольший размер частиц в 90 %-ной фракции – в 20,6 раза, то есть эффективность диспергирования возрастает примерно в

4 раза и приближается к таковой жидкой фазы.

В эксперименте было использовано труднодиспергируемое лекарственное вещество нефопам (рис. 6А, табл. 6).

Обработка суспензии нефопама в ПЭО 400 на диспергаторе Megatron® в течение 1 мин при частоте вращения ротора 25 000 об / мин приводит к уменьшению среднего объема размера частиц лишь в 1,6 раза, а наибольшего размера частиц в 90 %-ной фракции – в 2,1 раза. Комбинированная техноло-

гия, сочетающая изогидрическую кристаллизацию нефопама с диспергированием его частиц в среде пропиленгликоля (ПГ), существенно повышает эффективность диспергирования, что видно из фотографий, представленных на рис. 6Б. При частоте вращения ротора всего 5000 об / мин средний объемный размер частиц уменьшается в 4,2 раза, а наибольший размер частиц в 90 %-ной фракции – в 4,1 раза.

Если после начала кристаллизации отсутствует эффективное диспергирование образующихся кристаллов, то при медленном охлаждении проявляется термодинамическая неустойчивость суспензии, связанная с осаждением растворенного нефопама на образовавшихся частичках и с перекристаллизацией мелких частиц в крупные (см. рис. 6Б).

Диспергатор Megatron® позволяет эффективно измельчать дисперсную фазу суспензий. В зависимости от свойств лекарственного вещества следует осуществлять выбор рациональной технологии и подходящей жидкой среды для диспергирования, которые могут существенно повысить эффективность диспергирования. Уменьшение размера частиц и сужение диапазона их распределения по размерам представляется важным для достижения однородности суспензий, их термодинамической и седиментационной устойчивости, а также стандартизации размера частиц (при условии использования адекватной технологии и правильно выбранного состава дисперсионной среды, которые не приводят к перекристаллизации лекарственного вещества).

Выводы

1. Диспергатор Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 производства компании Kinematica AG (Швейцария) является эффективным техническим средством, использование которого в технологии эмульсий типа м/в позволяет изготавливать ультрамикрорегетерогенные системы со средним размером частиц около

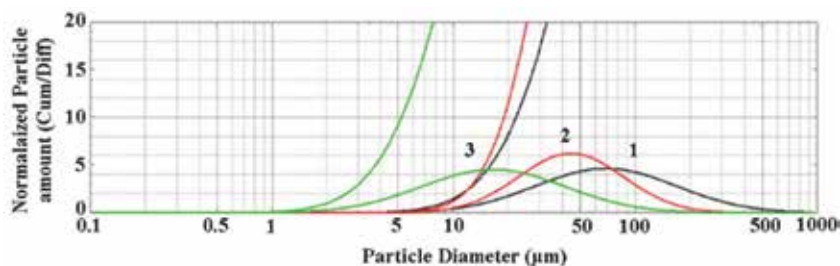


Рис. 6А. Распределение частиц дисперсной фазы по размерам в суспензиях нефопама исходно без диспергирования (1), после диспергирования в среде ПЭО 400 в течение 1 мин с помощью Megatron® при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2) и при сочетании изогидрической кристаллизации с диспергированием в среде ПГ при частоте вращения ротора 5000 об / мин (3)

Таблица 6. Некоторые параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в суспензиях нефопама исходно без диспергирования (1), после диспергирования в среде ПЭО 400 при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2) и при сочетании изогидрической кристаллизации с диспергированием в среде ПГ при частоте вращения ротора 5000 об / мин (3)

Режим обработки	Наибольший диаметр частиц во фракции, мкм			Средний объемный диаметр, мкм
	Dv(10)	Dv(50)	Dv(90)	
№ 1	21,815	68,677	215,993	68,666
№ 2	18,702	44,126	103,718	44,121
№ 3	5,150	16,543	53,288	16,539

Примечание. Пояснения относительно Dv(10), Dv(50) и Dv(90) см. в примечании к табл. 2.

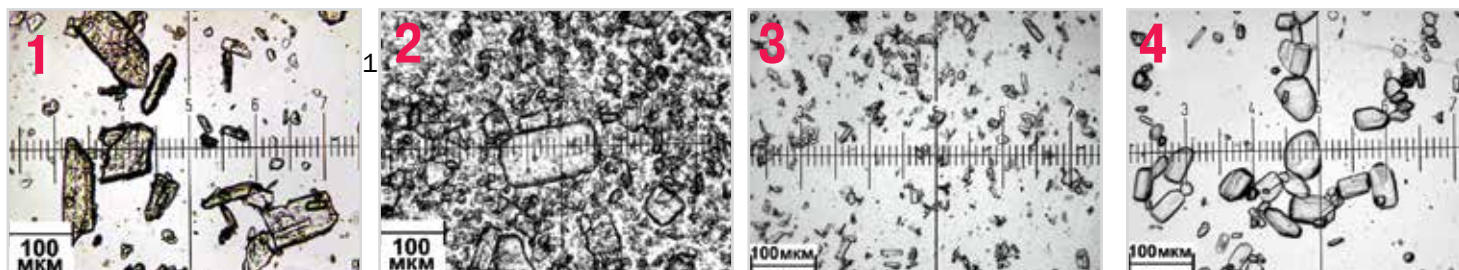


Рис. 6Б. Микрофотографии суспензии нефопама исходно (1), после диспергирования в среде ПЭО 400 в течение 1 мин при частоте вращения ротора 25 000 об / мин (2), при сочетании изогидрической кристаллизации с диспергированием в среде ПГ при частоте вращения ротора 5000 об / мин (3), при изогидрической кристаллизации из ПГ без диспергирования (4)

мкм и узким диапазоном распределения частиц масляной фазы по размерам, что может иметь существенное значение для качества, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и косметических средств.

2. Использование диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 в технологии суспензий обеспечивает существенное уменьшение размера частиц дисперсной фазы и сужение диапазона их распределения по размерам, что может иметь большое значение для стабильности суспензий, а также качества, эффективности и

безопасности лекарственных препаратов и косметических средств.

3. Для повышения эффективности диспергирования твердых частиц следует правильно выбирать жидкую среду для диспергирования и, при необходимости, комбинировать конденсационные методы изготовления суспензий (в частности, изогидрическую кристаллизацию) с диспергированием с помощью диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F / 2.

По соглашению с фирмой Kinematica AG (Швейцария) в лаборатории технологии и анализа лекарственных средств ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины» (61001, г. Харьков, пр. Науки, 60; тел.: +38-057-341-01-09; e-mail: bezuglaya@isc.kharkov.com) заинтересованным организациям могут быть предоставлены услуги по апробации и отработке технологии диспергирования с помощью диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F / 2. □

Литература:

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): Настанова СТ Н МОЗУ 42 3.0:2011. – [Чинна від 2011-10-03]. – К.: МОЗ України, 2012. – 36 с.
2. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2004. – [Чинна від 2004-04-1]. – К.: МОЗ України, 2004. – 42 с.
3. Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Зинченко И.А., Ляпунов А.Н., Столпер Ю.М. // Фармацевтическая отрасль. – 2014. – № 5 (46) октябрь. – С. 22 – 33.
4. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition / Ed. Sweetman S.C. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 3694 p.
5. European Pharmacopoeia. 8th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.
6. Pharmaceutical Excipients / Eds. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen. – Pharmaceutical Press, London, 2006 (Electronic version).
7. Effect of different particle size reduction techniques on the nefopam and acyclovir dispersity / Pinchukova N.A., Lyapunov N.A., Bezuglaya E.P. et al. // Functional Materials. – 2015. – Vol. 22, № 4. – P. 535 – 542.
8. Ляпунов А.Н., Безуглая Е.П., Ляпунов Н.А. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану // Фармаком. – 2016. – № 2. – С. 33 – 42.
9. Адамсон А. Физическая химия поверхностей. – М.: МИР, 1979. – 568 с.