

Повышение эффективности пролонгированного высвобождения рецептуры путем применения Kollicoat® SR 30 в качестве связующего раствора при влажной грануляции

Торстен Агнеше, Торстен Цех

Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория Pharma Solutions, BASF SE (Германия)

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Матричные рецептуры на основе поливинилацетата (ПВА) хорошо известны благодаря своей способности обеспечивать надежное пролонгированное высвобождение [1]. Для регулирования высвобождения лекарственного препарата в зависимости от растворимости активного вещества и требуемого профиля высвобождения иногда необходимо добавить порообразователи. Сочетание одновременно отличной растворимости и высокого содержания активного вещества способствует получению рецептур с высокой скоростью растворения даже в присутствии ПВА.

ПВА доступен в двух разных формах: как компонент для прямого прессования (ПП) Kollidon® SR и как водная дисперсия Kollicoat® SR 30 D.

Цель данной работы – изучить, как применение водной дисперсии при грануляции с высоким усилием сдвига влияет на свойства производимых агломератов и таблеток, а также на растворимость АФИ.

Материалы и методы

Материалы

Исследование проводили на следующих материалах: порошок теофиллина 200 (Siegfried); Kollidon® SR, Kollicoat® SR 30 D, Kollidon® 30 и Ludipress® LCE (все – производства компании BASF).

Магния стеарат (Baerlocher) использован в качестве лубриканта.

Таблица 1. Изучаемые рецептуры

№	Содержание, %					
	Теофиллин	Kollidon® SR	Ludipress® LCE	Kollidon® 30	Kollicoat® SR 30 D (в пересчете на сухое вещество)	Магния стеарат
#1	40,00	59,50				0,50
#1*	40,00	49,06		1,16	9,28	0,50
#2	40,00	34,75	24,75			0,50
#2*	40,00	25,91	24,75	0,98	7,86	0,50
#3	40,00	24,75	34,75			0,50
#3*	40,00	16,72	34,75	0,89	7,14	0,50

Рецептура

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

Грануляцию каждой порошковой смеси проводили двумя различными способами: путем добавления воды и путем добавления Kollicoat® SR 30 D (помечен *). Для обеспечения сопоставимости процессов грануляции влажность поддерживали на постоянном уровне. Для этого количество воды, применяемой при водной грануляции, было равнозначно количеству воды, добавляемому к процессу с дисперсией на основе ПВА. Соответствующие изменения были внесены также в количество порошковых компонентов, что гарантировало оди-

наковый состав гранул и получаемых таблеток (примеры рецептур #1 и #1* указаны на рис. 1).

Методы

Грануляция была проведена согласно схеме, указанной в табл. 2.

Для всех гранул определяли распределение размера частиц и хрупкость. Полученные гранулы были спрессованы в таблетки при усилиях прессования 5, 10 и 20 кН.

Грануляция

Грануляцию с высоким усилием сдвига производили в установке P1-6 (Diosna), оснащенной 3-литровой емкостью продукта.

Распределение размера частиц

Анализ проводили с использованием набора сит AS 200 (Retsch) с размером ячеек в пределах 90 – 1000 мкм (согласно требованиям

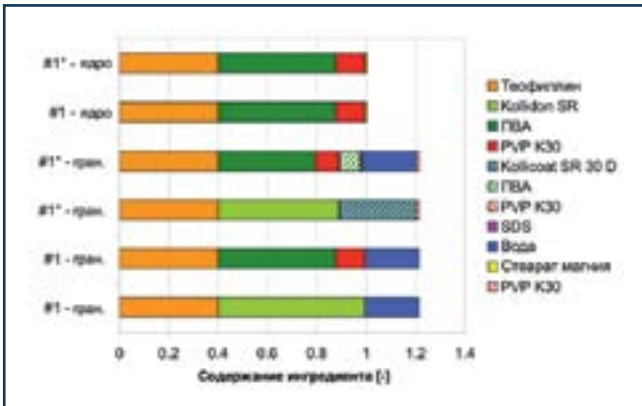


Рис. 1. Состав рецептуры #1, полученной путем грануляции водой (#1) или с помощью дисперсии ПВА (#1*)

Таблица 2. Схема процесса грануляции в установке с высоким усилием сдвига	
Загрузка	500 г
Скорость лопастной мешалки	200 об / мин
Скорость чоппера	2200 об / мин
Длительность процесса	15 мин
Процеивание	1,6 мм (влажное) 0,8 мм (сухое)
Длительность сушки (в псевдооживлении)	45 мин

Европейской Фармакопеи). Дисперсные свойства частиц описаны функцией распределения Розина – Раммлера – Шперлинга – Беннета (RRSB).

Прессование

Прессование проводили на однопуансонном таблеточном прессе ХР 1 (Korsch) с плоскоцилиндрическими пуансонами (диаметр 10 мм).

Прочность на растяжение

Прочность таблеток на раздавливание определяли с помощью автоматического тестера НТ-ТМВ-С1-12 FS (Краемер). Полученные результаты использовали для расчета прочности на растяжение согласно уравнению, представленному на рис. 2.

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

Рис. 2. Уравнение для расчета прочности на растяжение, где σ – прочность на растяжение, [Н/мм²]; F_c – прочность на раздавливание [Н]; h – высота таблетки [мм]; d – диаметр, [мм]

Растворение

Тест «Растворение» (количество таблеток = 3) проведен при рН 1,0 и температуре 37 °С (± 1К) в течение первых 2 ч (HCl, 0,1 моль / л; объем 750 мл). На оставшиеся 22 ч рН был скорректирован до 6,8 путем добавления 250 мл натрий-фосфатного буфера.

Результаты и обсуждение

Применение Kollicoat® SR 30 D во влажной грануляции позволило достичь дополнительного связующего эффекта, о чем свидетельствует повышенное содержание крупных частиц в гранулометрическом составе (ГС) трех рецептур, полученных путем грануляции с помощью дисперсии (рис. 3).

Интересно заметить, что ГС не оказал значительного влияния на прочность конечных таблеток. При сравнении таблеток, полученных при прессовании в 5, 10 и 20 кН, не было обнаружено различий между прочностью на растяжение независимо от способа грануляции, то есть в присутствии воды или дисперсии ПВА (рис. 4).

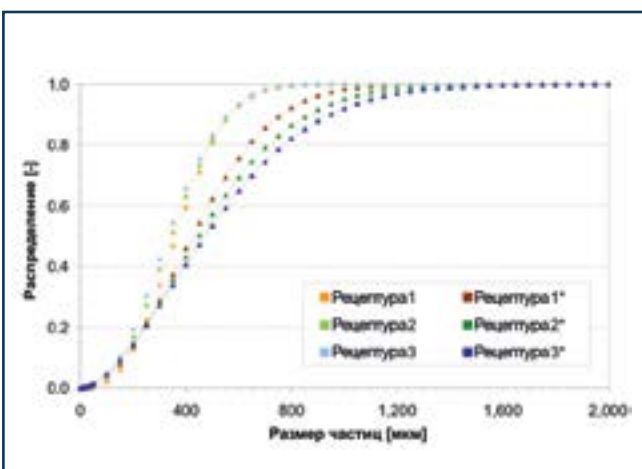


Рис. 3. Гранулометрический состав, рассчитанный согласно RRSB

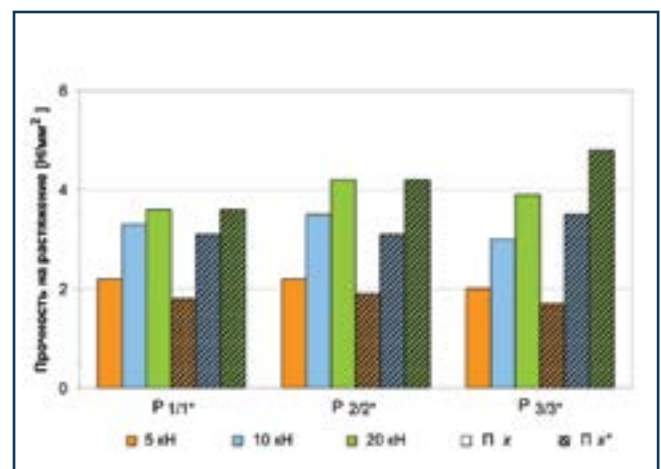


Рис. 4. Прочность на растяжение таблеток в зависимости от состава рецептуры и усилия прессования

При добавлении водорастворимых вспомогательных веществ к матрице на основе ПВА предполагается увеличение скорости растворения активного ингредиента [2], что и наблюдали в данном исследовании. Увеличение количества Ludipress® LCE в рецептурах # 2 и # 3 способствовало значительному возрастанию скорости высвобождения

лекарственного вещества (рис. 5 – 7).

Сокращение содержания матрицеобразователя ниже минимальной концентрации, необходимой для образования однородных матричных таблеток, повышает риск получения распадающихся таблеток [3]. По результатам теста «Растворение» все таблетки, полученные в данном

исследовании, не были «распадающимися». В то же время отмечено возрастание отличий между индивидуальными профилями растворения рецептур # 2 и # 3.

После введения Kollicoat® SR 30 D в качестве связующего вещества в процессе агломерации наблюдали заметное уменьшение скорости растворения теофиллина (рис. 8 – 10). Данное

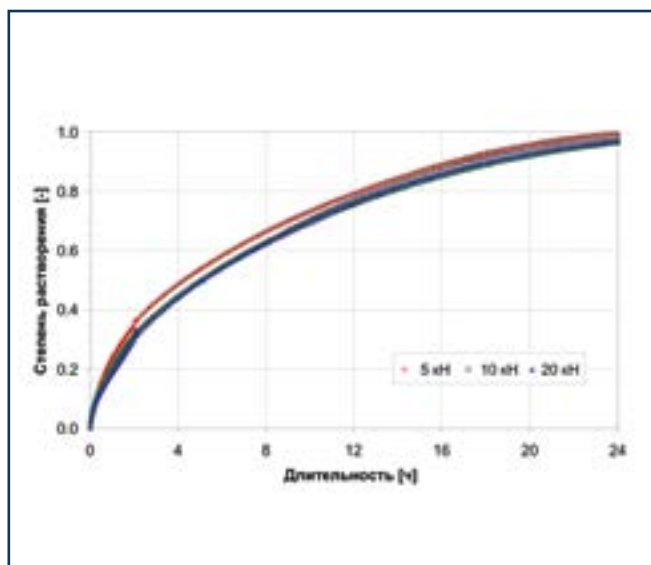


Рис. 5. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 1 на основе теофиллина

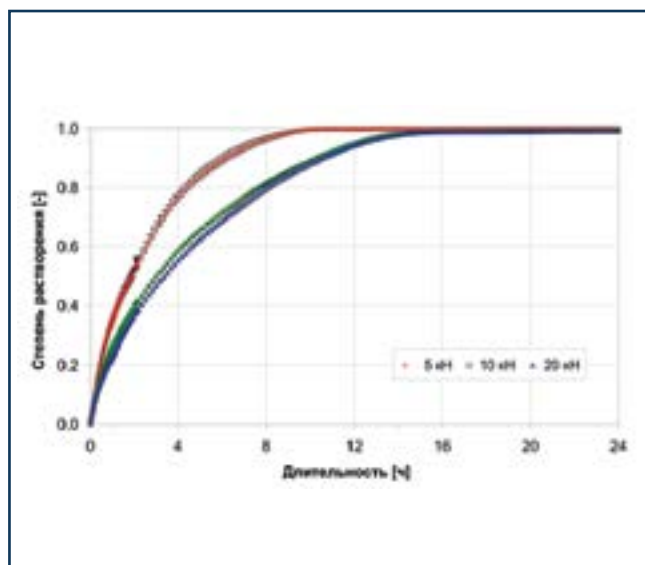


Рис. 6. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 2 на основе теофиллина

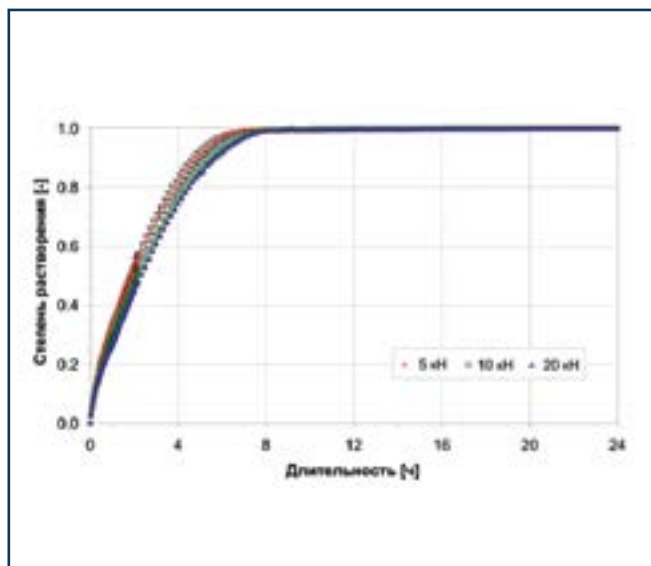


Рис. 7. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 3 на основе теофиллина

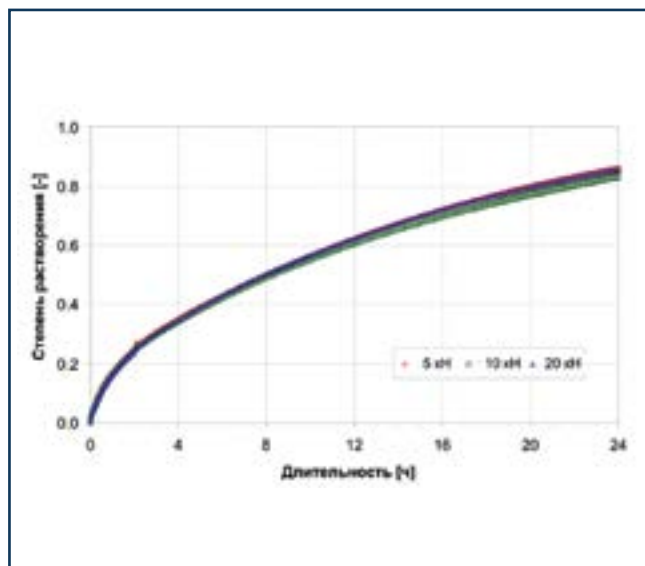


Рис. 8. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 1* на основе теофиллина

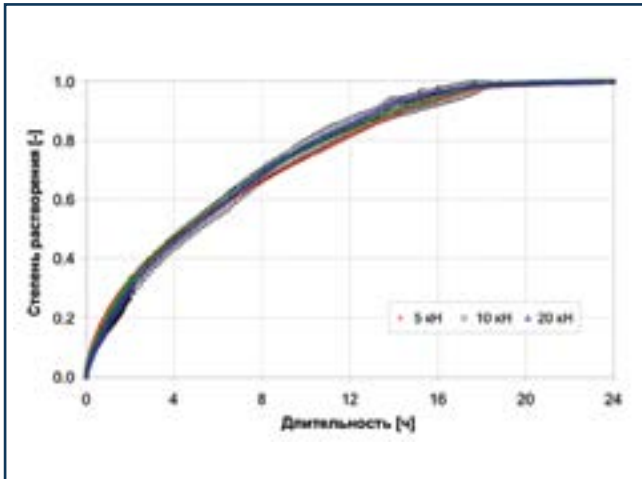


Рис. 9. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 2* на основе теофиллина

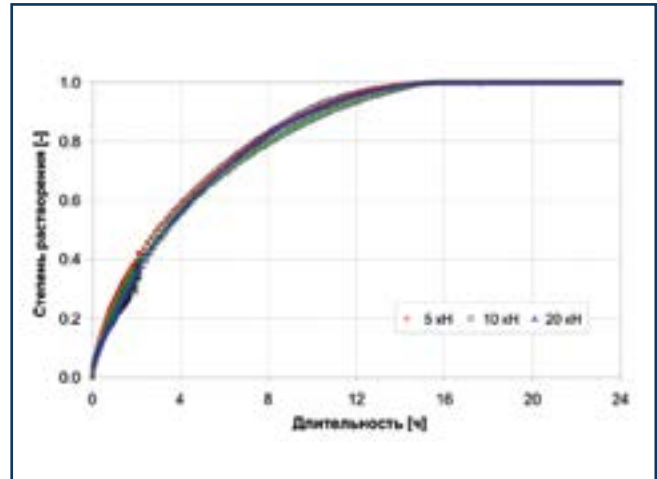


Рис. 10. Влияние усилия прессования на профиль растворения рецептуры # 3* на основе теофиллина

явление в процессе гранулирования было предположительно вызвано образованием «покрытия» из ПВА на частицах активного вещества и водорастворимого наполнителя.

Заключение

Kollicoat® SR 30 D можно эффективно применять в процессе влажной грануляции. По сравнению с грануляцией на основе только воды его добавление способствует образованию более крупных и крепких агломератов. При этом прочность на растяжение полученных таблеток остается неизменной.

В процессе грануляции с Kollicoat® SR 30 D частицы активного вещества и другие водорастворимые ингредиенты подвергаются нанесению «покрытия», что значительно уменьшает скорость растворения АФИ.

Помимо этого не выявлено никакого влияния усилия прессования на профиль растворения при грануляции с Kollicoat® SR 30 D, хотя прочность на растяжение таблеток была различной.

В целом применение Kollicoat® SR 30 D способствовало стабильности процесса грануляции с использованием дополнительной функциональности пролонгированного высвобождения, свойственной ПВА, а также позволило достичь более надежного профиля растворения независимо от усилия прессования.

Впервые представлено: на 2-й конференции Innovation in Drug Delivery; 3 – 6 октября 2010 г.; Экс-ан-Прованс (Франция). European Pharma Application Lab | G-ENP/SE 587



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. Bühler V. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; 9th edition; 2008; BASF SE, Ludwigshafen, Germany.
2. Agnese T., Cech T., Geiselhart V. Investigating the effect of various pore formers on the dissolution characteristics of a matrix tablet based on polyvinyl acetate; Innovation in Drug Delivery; October 3-6, 2010; Aix-en-Provence, France.
3. Agnese T., Cech T., Wildschek F. Determining the minimum amount of PVAc to obtain a matrix tablet and investigating the influence of compression force onto the system; Innovation in Drug Delivery; October 3-6, 2010; Aix-en-Provence, France.