

Использование порошковой реологии для оценки влияния размера Cellets® на движение частиц в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster

Абстракт

Главная цель данной работы – изучить эффект размера сфер микрокристаллической целлюлозы (Cellets®) на свойства порошков для оценки возможного влияния размера Cellets® на поведение порошков в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта при использовании коатера псевдооживленного слоя типа Wurster.

Распределение размера частиц Cellets® определяли с помощью оптической цифровой микроскопии. Стандартные фармакопейные методы, такие как насыпная/утрушенная плотность и скорость просыпания порошка через гравитационную воронку, а также изучение динамического угла откоса и индекса динамической когезивности с помощью вращающегося барабана (GranuDrum®), установившейся насыпной плотности, основной энергии сыпучести, удельной энергии, энергии для погружения лопасти реометра в аэрированный образец, проницаемости и спрессовываемости с использованием порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®) применяли для определения свойств порошков Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 (размер частиц D_{50} в диапазоне от 94 до 424 мкм) или смеси этих порошков с 0,5% (м/м) лубриканта магния стеарата.

Методы порошковой реологии были предложены для определения поведения Cellets® в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта.

С помощью различных методов порошковой реологии было установлено, что уровень сложности обработки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster повышался по мере уменьшения размера Cellets® от 424 до 94 мкм.

Ключевые слова: порошковая реология; Cellets®; пеллеты; Avicel® PH-102; сыпучесть; нисходящий слой; нанесение оболочек; коатер псевдооживленного слоя; Wurster.

1. Введение

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) является одним из наиболее широко используемых вспомогательных веществ в рецептурах твердых лекарственных форм. Сферические частицы МКЦ, такие как Cellets®, приобретают все большую популярность в качестве ядер для нанесения оболочек в псевдооживленном слое [1, 2]. Размер покрытых пеллет может влиять на скорость осаждения суспендированных пеллет [3], однородность [4] и ощущения в ротовой полости [5]. В зависимости от специфики конечного продукта Cellets® с различным размером частиц можно использовать в качестве ядер в многослойных пеллетах [1].

Нанесение оболочек в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster (с Wurster-цилиндром) – одна из наиболее часто используемых операций для нанесения оболочек на пеллеты, представляющая собой циклический процесс. Однако в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster псевдооживленный слой, в традиционном понимании этого термина, не используют [6]. Процессинговые колонны с Wurster-цилиндром (двухкамерный дизайн) предназначены для уменьшения вариабельности массы наносимых оболочек на ядра в сравнении с однокамерным дизайном коатеров псевдооживленного слоя [7].

В коатерах псевдооживленного слоя с Wurster-цилиндром выделяют такие зоны: зона нанесения оболочки, расширительная камера, зона нисходящего слоя и зона

горизонтального транспорта (рис. 1). Быстрым потоком входящего воздуха ядра увлекаются в зону нанесения оболочки, где дополнительно подвергаются воздействию сонаправленного потока воздуха и капель распылительной форсунки. После прохождения Wurster-цилиндра ядра оседают в расширительной камере на поверхность частиц нисходящего слоя по мере постепенного движения слоя вниз. Между нижней частью нисходящего слоя и зоной нанесения оболочки находится зона горизонтального транспорта. Регулируемая позиция Wurster-цилиндра (расстояние между воздухораспределительным диском и нижним краем Wurster-цилиндра) позволяет регулировать скорость прохождения порошка через единицу площади. Движение частиц в зоне горизонтального транспорта можно рассматривать как пневматическое перемещение. Только в определенных местах зоны горизонтального транспорта, в непосредственной близости к зоне нанесения оболочки, наблюдается псевдооживленное состояние порошкового материала, которое уменьшает трение между частицами и способствует перемещению в зону нанесения оболочки [6, 8].

Такие факторы, как размер частиц, плотность, поверхностная площадь, шероховатость и взаимодействия между частицами, являются наиболее важными свойствами порошковых материалов, которые оказывают влияние на протекание процессов в разных зонах коатера. В идеале, установочные режимы должны обеспечивать достаточное течение порошка в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта, чтобы в зоне нанесения обо-

лочки все распыленные форсункой капли попали на поверхность ядер. Помимо этого расход входящего воздуха и воздуха, подающегося на форсунку, должны обеспечивать целесообразную скорость прохождения ядер через Wurster-цилиндр [9].

Недавно был разработан новый технологический подход, который позволяет преодолеть ограничения, связанные с малым размером ядер при нанесении на микрочастицы оболочек посредством распыления водных дисперсий полимеров в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster. Периодическое внесение небольшого количества порошкового глйданта в зону нисходящего слоя в процессе нанесения оболочек нивелировало проблему и существенно повышало выход качественного продукта благодаря улучшенной сыпучести [10].

Цель данной работы – изучить влияние размера Cellets® на свойства порошков и определить возможное влияние свойств порошков на сложность их обработки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. Особое внимание было уделено аспектам, влияющим на поведение порошков в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта. В качестве дополнительной задачи оценивали влияние 0,5% (м/м) магния стеарата (MgSt) на свойства порошков и сравнивали Cellets® с Avicel® PH-102.

2. Материалы и методы

2.1. Материалы

Сферические частицы МКЦ (Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 производства IPC, Process-Center GmbH & Co KG, Германия) были любезно предоставлены компанией HARKE Pharma GmbH (Германия). МКЦ (марки Avicel® PH-102 производства FMC BioPolymer, США) любезно предоставила компания IMCD UK Ltd. (Великобритания), а MgSt – компания-производитель Sudeep Pharma Pvt. Ltd. (Индия).



Рис. 1. Схематическое изображение рабочей камеры коатера псевдооживленного слоя типа Wurster

2.2. Методы

• Содержание влаги

Содержание влаги определяли как потерю массы при высушивании 1 г образца после достижения постоянной массы при температуре 105 °С (анализатор влажности марки MB45, Ohaus Corp., Швейцария).

• Распределение частиц по размерам

Для анализа Avicel® PH-102 и MgSt использовали лазерную дифракцию (дозирование порошкового материала осуществляли с помощью модуля ASPIROS, диспергирование – модуля RODOS при 2 бар, детектирование – модуля HELOS / KF LD производства Sympatec GmbH, Германия). Применяли линзу R5 с диапазоном детектирования от 4,5 до 875 мкм.

Для анализа Cellets® средний диаметр каждой частицы рассчитывали с использованием наибольшего и наименьшего 2D-размера данной частицы. Для этого более 1000 частиц каждой марки измеряли с помощью оптического цифрового микроскопа серии VHX-600

(Keyence Corp., Япония). Диаметры D_{10} , D_{50} и D_{90} извлекали из накопительной кривой объемной фракции, сгенерированной на основании результатов измерений. Размах использовали как индикатор разброса частиц по размерам и рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Размах} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad \text{Уравнение 1}$$

• Определение плотности частиц

Плотность частиц определяли посредством измерения диаметра частиц ($n=30$), используя световой микроскоп, с последующим вычислением объема, а также выполняли прямое определение времени седиментации в воде при комнатной температуре и вычисляли плотность частиц в соответствии с модифицированным уравнением закона Стокса:

$$\rho = \frac{V_t \times 18\eta}{D^2 \times g} + \rho_0 \quad \text{Уравнение 2}$$

где: ρ и ρ_0 – плотность сферической частицы и воды; η – вязкость воды; V_t – скорость осаждения; D – диаметр сферической частицы; g – гравитационное ускорение.

• **Теоретический расчет массы и видимой удельной поверхностной площади (SSA_{APP}) сферических частиц**

Расчет осуществляли с допущением, что частицы имеют идеальную сферическую форму, неполюю и непористую структуру. Для каждой частицы объем (V) и массу (m) рассчитывали с использованием следующих уравнений:

$$V = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{D_{50}}{2}\right)^3 \quad \text{Уравнение 3}$$

$$m = \rho V \quad \text{Уравнение 4}$$

На основании истинной плотности (ρ) Cellets® марки 350 (1,44 г/см³ со стандартным отклонением $\pm 0,03$ г/см³), определенной в соответствии с уравнением 2.

Поверхностную площадь (A) одной сферической частицы вычисляли следующим образом:

$$A = 4\pi \left(\frac{D_{50}}{2}\right)^2 \quad \text{Уравнение 5}$$

SSA_{APP} рассчитывали с учетом числа сферических частиц в 1 г (N) по уравнению:

$$SSA_{APP} = A N \quad \text{Уравнение 6}$$

• **Определение удельной поверхностной площади по методу Брунауэра – Эммета – Теллера (SSA_{BET})**

SSA_{BET} определяли с использованием инверсионного метода газовой хроматографии (iGC-SEA, Surface Measurement Systems Ltd, Великобритания). Приблизительно 1,8 – 2 г каждого образца помещали в колонки из силанизированного стекла (внутренний диаметр – 4 мм). Перед измерением колонки уравновешивали продувкой гелием при 10 см³/мин на протяжении 2 ч при температуре 30 °С и относительной влажности 0%. Инъекции метана осуществляли в начале и в конце эксперимента для определения «мертвого» объема. SSA_{BET} рассчитывали по методу Брунауэра – Эммета – Теллера (BET) на основании данных адсорбционной изотермы *n*-октана (пиковые значения) [11, 12]. Каждый образец анализировали трижды. Корреляционный

коэффициент ($R^2 > 0,999$) подтвердил линейность в BET-диапазоне.

• **Смешивание с MgSt**

Перед смешиванием MgSt просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм. Затем MgSt добавляли к Cellets® или Avicel® PH-102 и смешивали в миксере Turbula (марки T2F; Willy A. Bachofen AG, Швейцария) в течение 5 мин.

• **Определение скорости просыпания материала с помощью гравитационной воронки**

Воронку из нержавеющей стали фиксировали в строго вертикальном положении (Flowability Tester марки BEP2; Copley Scientific Ltd., Великобритания). Предварительно взвешенный (50 г) образец материала аккуратно помещали в воронку с отверстием диаметром 5 мм, закрытым при наполнении. Время просыпания 50 г материала из воронки засекали и регистрировали с помощью секундомера ($n=6$). Результат представляли в виде расхода материала за единицу времени (г/с) [13].

• **Определение насыпной и утрусенной плотности**

Использовали соответствующий прибор для изучения насыпной и утрусенной плотности (модель JV1000; Copley Scientific Ltd, Великобритания) непосредственно порошкового материала или предварительно смешанного с глидантом. Объем регистрировали визуально каждые три струшивания до 33-го, затем после 66-, 100-, 1000- и 2000-го. Насыпную и утрусенную плотность образцов изучали с использованием одного и того же 50-миллилитрового градуированного мерного цилиндра с внутренним диаметром 22 мм. Все измерения проводили трижды. Насыпную и утрусенную плотность (ρ_{bulk} и ρ_{tapped} соответственно), а также соотношение Хауснера (HR) рассчитывали в соответствии со следующими уравнениями:

$$\rho_{насыпная} = \frac{\text{масса образца}}{\text{начальный объем}} \quad \text{Уравнение 7}$$

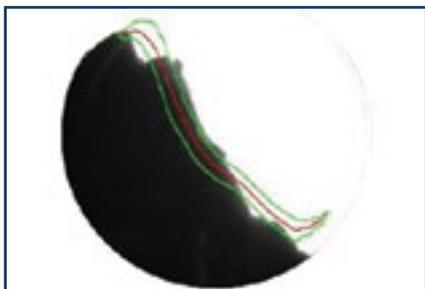
$$\rho_{утрусенная} = \frac{\text{масса образца}}{\text{Объем после 3000 струшиваний}} \quad \text{Уравнение 8}$$

$$HR = \frac{\rho_{утрусенная}}{\rho_{насыпная}} \quad \text{Уравнение 9}$$

• **Определение индекса динамической когезивности и динамического угла откоса**

Индекс динамической когезивности и динамический угол откоса определяли с использованием прибора «вращающийся барабан» (GranuDrum®; GranuTools SPRL, Бельгия). Приблизительно 50 – 60 мл порошкового материала помещали в цилиндр из нержавеющей стали (внутренний диаметр – 84 мм, высота – 20 мм, внутренний объем – ≈ 111 мл) с круглыми стеклянными стенками, на внутренних поверхностях которых нанесено противоприлипающее покрытие. Цилиндр, наполненный материалом, устанавливали горизонтально (ось цилиндра параллельна горизонту), вращали вокруг его оси с угловой скоростью (2 – 50 об/мин), образцы начинали тестировать после плавного приведения цилиндра в движение. Вращающийся барабан подсвечивали и для каждой исследуемой скорости вращения 50 изображений через 0,5 с фиксировали CCD-камерой. Полученные изображения использовали как исходные данные для автоматического определения позиции раздела фаз воздух/порошок благодаря разнице в интенсивности света, прошедшего через стеклянные стенки барабана. Затем усредненное положение границы раздела воздух/порошок, а также колебания относительно этого положения в виде стандартного отклонения автоматически рассчитывали на основании 50 изображений для каждой исследуемой скорости вращения. Все измерения проводили трижды. Динамический угол откоса принимали равным углу усредненного положения границы раздела воздух/порошок относительно горизонта. Индекс динамической когезивности (выраженный в %) является функцией установившегося течения порошка и может быть использован для сравнительного количественного определения когезии между частицами. Колебания границы раздела фаз и, следовательно,

индекс динамической когезивности повышаются по мере возрастания когезии между частицами [14]. (см. рис. Определение индекса динамической когезивности и динамического угла откоса).



- Измерения установившейся насыпной плотности (Conditioned Bulk Density), основной энергии сыпучести (Basic Flowability Energy) и удельной энергии (Specific Energy)

проводили посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®; Freeman Technology Ltd, Великобритания). Ко всем образцам для динамических тестов применяли процедуру автоматической подготовки (conditioning methodology; см. рис. Осуществление подготовки образца)



непосредственно в цилиндре, где их тестировали, аккуратно вороша изогнутой лопастью реометра. После подготовки регистрировали установившуюся насыпную плотность (г/мл) порошкового материала в 25-миллилитровом цилиндре из боросиликатного стекла с внутренним диаметром 25 мм. Для определения основной энер-

гии сыпучести (мДж) подготовленный порошковый материал уплотняли загребаящим движением изогнутой лопасти (наружный диаметр вращения – 23,5 мм) против часовой стрелки по направлению ко дну цилиндра при постоянной скорости движения вниз и постоянной скорости вращения лопасти (см. рис. Определение основной энергии сыпучести).



Движение лопасти вниз было ограничено дном сосуда. Основную энергию сыпучести, являющуюся ключевым параметром, рассчитывали как необходимую энергию для прохождения вращающейся лопасти через образец сверху вниз. Данный показатель предоставляет информацию о сопротивлении порошка при движении лопасти.

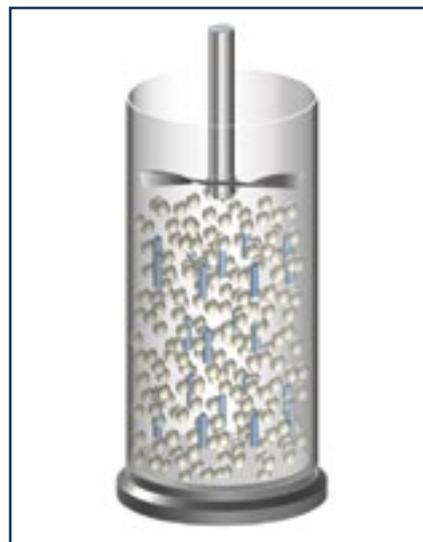
Удельную энергию (мДж/г) измеряли на основании энергии, затраченной при движении той же лопасти через слой порошкового материала снизу вверх по часовой стрелке (см. рис. Определение удельной энергии).



Такое движение лопасти сопровождается мягким механическим воздействием на движение частиц порошкового материала, что позволяет оценить уровень механического сцепления и трения между частицами. Все измерения проводили трижды.

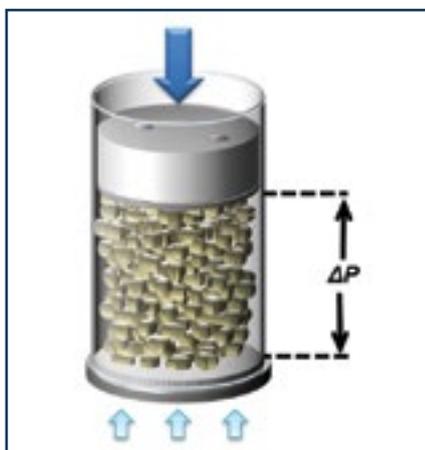
- Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец (Aerated Energy)

Тестирование аэрированного образца осуществляли посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®). Наличие или отсутствие воздуха в порошке может существенно влиять на сыпучесть. Доля воздуха увеличивается при свободном течении порошка, например при его выгрузке из бункера. Когда порошок аэрирован, лопасть претерпевает меньшее сопротивление, чем при прохождении через неаэрированный слой порошка. Необходимую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец измеряют с помощью такой же лопасти, которую используют при измерении базовой энергии сыпучести. Лопасть также движется сверху вниз против часовой стрелки через слой порошка (см. рис. Определение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец).



• Измерение свойств порошковых материалов как перепад давления газа, проницаемость и спрессовываемость

Измерения выполняли посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®). Пористый воздухопроницаемый поршень с внешним диаметром 24 мм использовали для давления (нормальная нагрузка) на 10 мл порошкового материала в цилиндре из боросиликатного стекла (внутренний диаметр – 25 мм) (см. рис. Определенные перепада давления газа, проницаемости и спрессовываемости).



Автоматически определенный объем материала после приложенной нагрузки использовали для расчета спрессовываемости (%) на основании следующего уравнения:

$$\text{Спрессовываемость \%} = \frac{\text{Начальный объем} - \text{Спрессованный объем}}{\text{Начальный объем}} \cdot 100\% \quad \text{Уравнение 10}$$

Значение перепада давления газа (ΔP , мбар) определяли при пропускании воздуха с постоянной скоростью через слой порошкового материала, претерпевшего приложенную нагрузку. Исходя из ΔP и используя закон Дарси (уравнение 11), переупорядочив и поделив на площадь, проницаемость (k , см^2) можно рассчитать следующим образом (уравнение 12):

$$Q = \frac{k A P_a - P_b}{\mu L} \quad \text{Уравнение 11}$$

где Q – объем воздуха за единицу времени ($\text{см}^3/\text{с}$); A – поперечное сечение (см^2); $(P_a - P_b) = \Delta P$ пред-

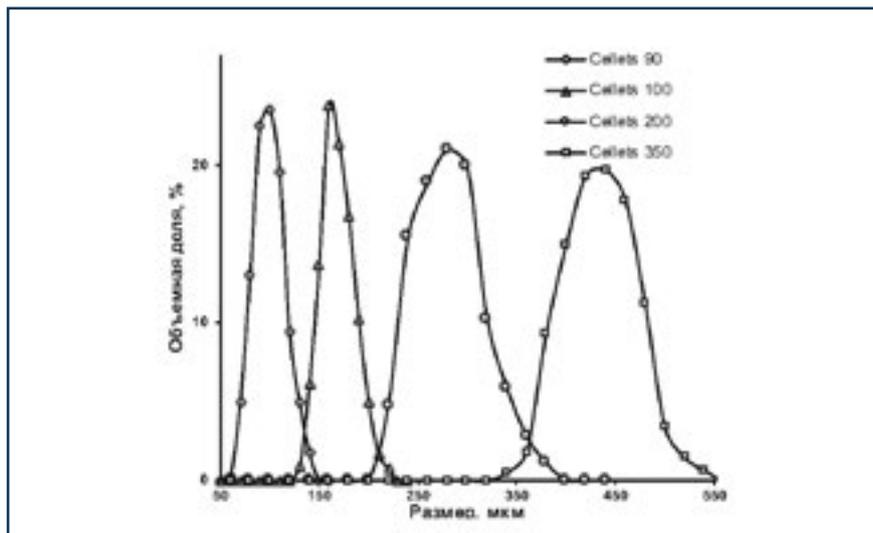


Рис. 2. Распределение частиц по размерам Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 с использованием метода электронной оптической микроскопии

ставляет собой перепад давления после прохождения через слой порошкового материала (P_a); μ – вязкость воздуха ($\text{Па}\cdot\text{с}$); L – толщина слоя порошкового материала (см).

$$k = \frac{q \mu L}{\Delta P} \quad \text{Уравнение 12}$$

где q – скорость воздушного потока ($\text{см}/\text{с}$) и μ равен $1,74 \cdot 10^{-7}$ ($\text{мбар}\cdot\text{с}$) для воздуха на уровне моря.

Из-за существенной разницы в проницаемости Cellets® и Avicel® PH-102 оказалось невозможным провести измерения при одинаковых условиях. Поэтому Cellets® марок 90 и 200 были протестированы при 10 кПа нормальной нагрузки и скорости воздуха 2 мм/с, в то время как Cellets® марок 100, 200, 350 и Avicel® PH-102 были протестированы при 10 кПа и 20 мм/с соответственно. Для представления сравнимых результатов при скорости воздуха 20 мм/с конвертационные расчеты осуществляли с использованием уравнения 13:

$$\Delta P(\text{Cellets 90 @ 20mm/s}) = \frac{\Delta P(\text{Cellets 90 @ 2mm/s})}{\Delta P(\text{Cellets 200 @ 2mm/s})} \times \Delta P(\text{Cellets 200 @ 20mm/s}) \quad \text{Уравнение 13}$$

Данное уравнение подразумевает линейную зависимость между перепадом давления и скоростью воздуха. Все измерения выполняли трижды.

3. Результаты

Размер частиц Cellets® определяли с помощью оптической цифровой микроскопии во избежание неточностей измерений, связанных с традиционным методом лазерной дифракции. Значения размера (D_{50}) частиц Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 составили 94, 163, 270 и 424 мкм соответственно (см. рис. 2; табл. 1). Узкий разброс свидетельствовал об относительно однородном распределении Cellets® по размерам. Сферичность Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц (рис. 3). Увеличению размера Cellets® сопутствовало уменьшение SSA_{APP} (см. табл. 1; рис. 4). Таким образом, по мере уменьшения размера Cellets® можно ожидать увеличения механического сцепления.

Значения SSA_{APP} были значительно ниже, чем экспериментально определенные SSA_{BET} (см. табл. 1; рис. 4), так как метод определения SSA_{BET} чувствителен к шероховатости частиц. SSA_{APP} и SSA_{BET} Cellets® марок 90 и 100 показали уменьшение удельной поверхностной площади по мере увеличения размера частиц. Отличия между SSA_{BET} Cellets® марок 100 и 200 были незначительными, что может быть связано с

пределами детектирования инверсионной газовой хроматографии [12]. Несмотря на относительно сходный размер частиц Avicel® PH-102 и Cellets® марки 90, для Avicel® PH-102 разброс частиц по размерам и $SSA_{\text{ВЕТ}}$ оказались приблизительно в 3 и 4 раза (соответственно) больше, чем для Cellets® марки 90 (см. табл. 1).

Насыпная и утрашенная плотность (см. табл. 1; рис. 5) Cellets® марки 90 была приблизительно в два раза больше, чем Avicel® PH-102. Таким образом, порошкообразный Avicel® PH-102 имел большую $SSA_{\text{ВЕТ}}$ и был менее эффективно упакован, чем Cellets®. Насыпная и утрашенная плотность Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц: Cellets® марки 90 < марки 100 < марки 200 < марки 350. Кинетика уплотняемости различных марок Cellets® была приблизительно одинаковой (см. рис. 5), более быстрая кинетика уплотняемости наблюдалась в течение первых 3 – 12 струшиваний. С практической точки зрения это свидетельствует о том, что даже несколько вибраций (как удар резинового молотка) в течение процесса нанесения оболочки могут значительно изменить плотность Cellets® в зоне нисходящего слоя.

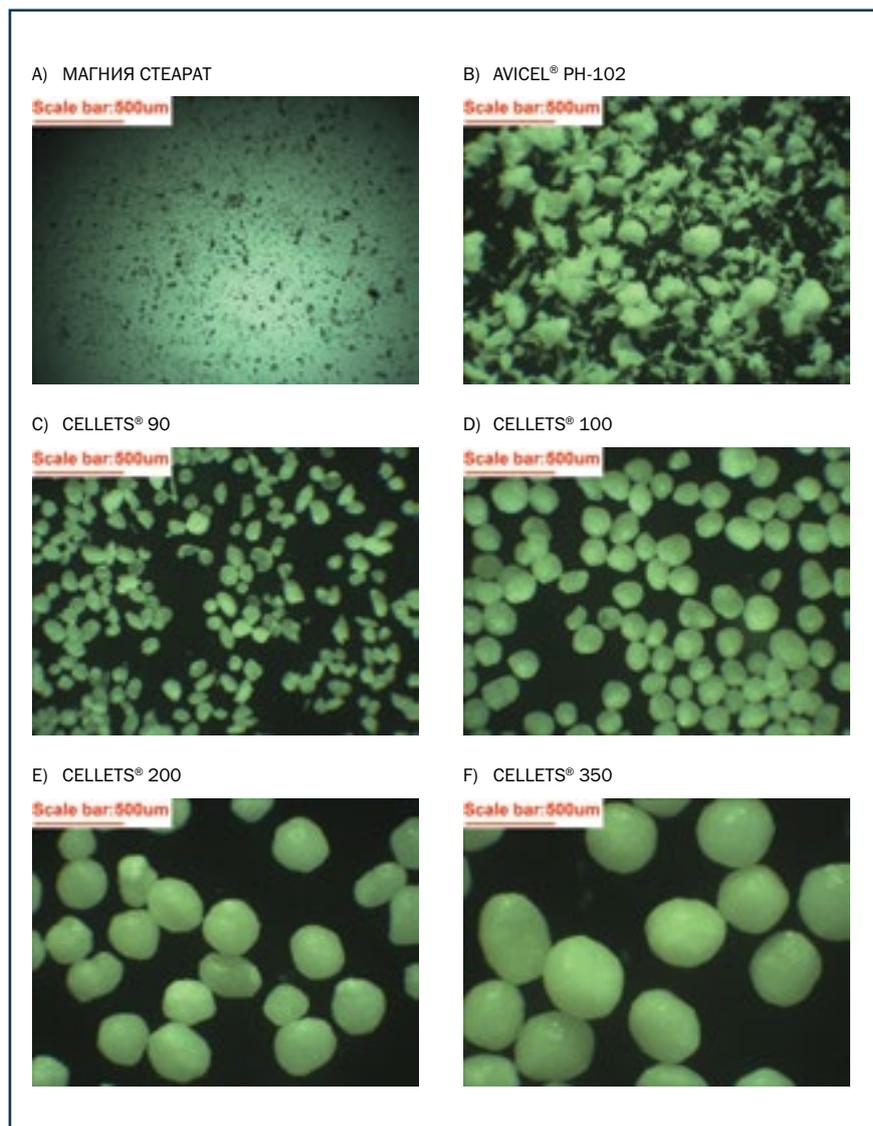


Рис. 3. Оптическая микроскопия вспомогательных веществ: А) MgSt; В) Avicel® PH-102; С – F) Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 соответственно

Таблица 1.

Распределение частиц по размерам (PSD), содержание влаги (LOD), насыпная и утрашенная плотности, соотношение Хауснера (HR) и просыпание материала через гравитационную воронку

Исследованный материал	PSD ¹		SSA, см ² /г			LOD, % (w/w)		Плотность ³ , г/мл				HR		Просыпание, г/с			
	D ₅₀ , µm	Размах	SSA _{APP}	SSA _{ВЕТ}		Av	SD	насыпная		утрашенная		истинная ⁴	без MgSt	с MgSt	Av	SD	
				Av	SD			Av	SD	Av	SD						
1	MgSt	10,52	2,93	-	-	-	3,4	0,2	0,275	0,007	0,387	0,005	1,092	1,41	-	no flow	-
2	Avicel® PH-102	1152	1,85	-	11033	72	5,2	0,2	0,351	0,002	0,412	0,001	1,460 -1,668	1,21	1,08	no flow	-
3	Cellets® 90	94	0,44	433	3274	23	4,9	0,1	0,750	0,004	0,796	0,003		1,09	1,07	1,76	0,09
4	Cellets® 100	163	0,27	249	906	12	4,9	0,1	0,811	0,005	0,855	0,004		1,09	1,07	2,06	0,01
5	Cellets® 200	270	0,34	152	1133	2	4,1	0,1	0,809	0,003	0,875	0,003		1,11	1,06	1,89	0,01
6	Cellets® 350	424	0,22	97	-	-	4,0	0,2	0,833	0,005	0,906	0,004		1,10	1,09	1,83	0,01

¹ – электронная оптическая микроскопия;

² – лазерная дифракция;

³ – в соответствии с методом, описанным в данной статье, утращенную плотность регистрировали после 2000 струшиваний;

⁴ – истинная плотность в соответствии с литературным источником [17].

Предварительное смешивание Cellets® с MgSt улучшало эффективность упаковки и, соответственно, уменьшало объем того же числа частиц. Это отражалось на повышении утрусенной плотности Cellets® (см. рис. 5) без значительного влияния на кинетику уплотняемости. Отличия утрусенной плотности между Cellets® марок 90, 100 и 200, предварительно смешанных с MgSt, были очень малы в сравнении со значительными отличиями тех же марок Cellets® без MgSt. Повышение утрусенной плотности Cellets® после добавления MgSt, скорее всего, связано с уменьшением трения между частицами благодаря смазывающим свойствам MgSt.

Дополнительное уплотнение Cellets® изучали после приложения нормальной нагрузки. После приложения одинаковой нагрузки спрессовываемость Cellets® уменьшалась по мере увеличения размера частиц (см. рис. 6; табл. 2). Avicel® PH-102 также продемонстрировал уменьшение спрессовываемости после добавления MgSt. Интересно отметить, что спрессовываемость Cellets® с MgSt была подобной независимо от размера частиц, что можно объяснить уменьшением силы трения благодаря смазывающим свойствам MgSt.

Уменьшение перепада давления от Cellets® марки 90 к Cellets® марки 350 (см. рис. 7 А; табл. 2) и соответственно повышение проницаемости (см. рис. 7 В; табл. 2) наряду с уменьшением спрессовываемости указывает на снижение эффективности упаковки частиц (увеличение пустот между частицами) по мере возрастания размера частиц от Cellets® марки 90 к Cellets® марки 350. Смешивание Cellets® с 0,5% MgSt не изменило тенденции к перепаду давления и проницаемости, но уменьшило спрессовываемость, что связано с более плотной упаковкой порошка (в сравнении с Cellets® без MgSt) до приложения нагрузки (см. рис. 7 А и В; табл. 2).

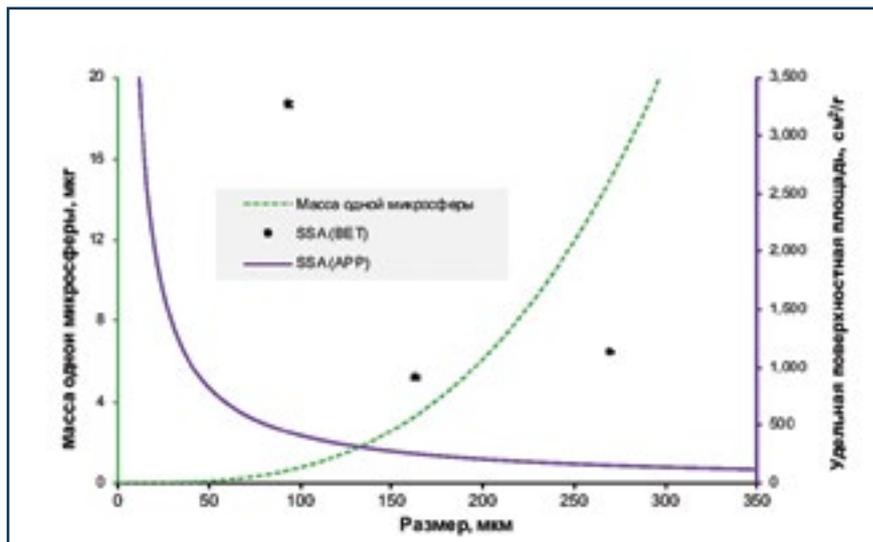


Рис. 4. Влияние размера частиц (D_{50}) на расчетное значение массы одной частицы и видимой удельной поверхности (SSA_{APP}) в сравнении с экспериментальными измерениями удельной поверхности SSA_{BET}

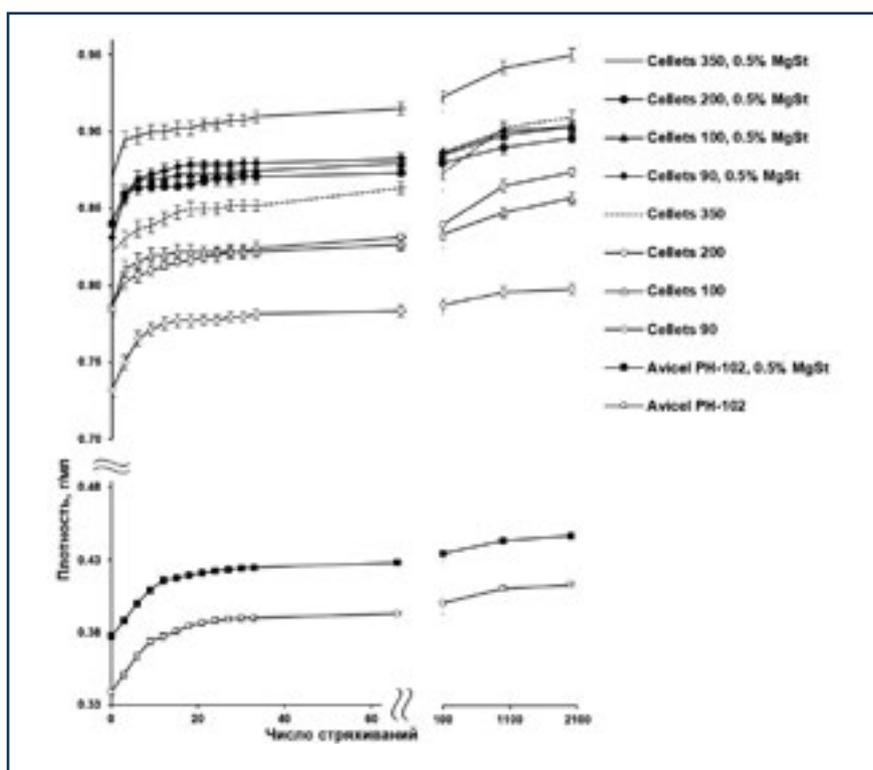


Рис. 5. Кинетика уплотняемости разных марок Cellets® и Avicel® PH-102 без и с 0,5% (м/м) MgSt

Результаты, полученные с использованием гравитационной воронки, свидетельствуют об отсутствии корреляции между просыпанием порошкового материала (г/с) и размером (рис. 8 А) или SSA_{APP} (рис. 8 В) Cellets®. Отметим,

что, несмотря на сходный размер Cellets® марки 90 и Avicel® PH-102, последний не просыпался через цилиндрическую воронку с размером отверстия 5 мм.

Динамический угол откоса, измеренный с помощью вращаю-

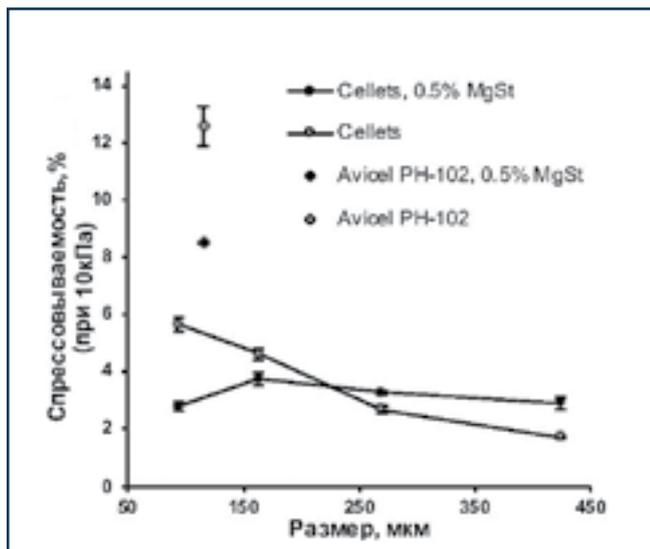


Рис. 6. Спрессовываемость при 10 кПа нормальной нагрузки Cellets® с разным размером частиц без и с 0,5% (м/м) MgSt в сравнении с Avicel® PH-102

Таблица 2. Статичные свойства Cellets® и Avicel® PH-102, определенные с помощью порошкового реометра FT4 при 10 кПа нормальной нагрузки

Исследованный материал	Перепад давления		Проницаемость		Спрессовываемость	
	Av	SD	Av	SD	Av	SD
	мбар	мбар	$\times 10^{-9}$ см ²	$\times 10^{-9}$ см ²	%	%
Cellets® 350	0,6	0,0	1014,0	16,2	1,7	0,0
Cellets® 200	1,2	0,0	467,0	25,3	2,7	0,1
Cellets® 100	3,6	0,1	178,0	3,0	4,6	0,2
Cellets® 90*	8,2	0,1	69,9	8,1	5,7	0,3
Avicel® PH102	4,7	0,1	123,0	3,3	12,6	0,7
Cellets® 350, MgSt (0.5%)	0,7	0,0	960,0	9,8	2,9	0,2
Cellets® 200, MgSt (0.5%)	1,8	0,0	365,0	8,4	3,3	0,1
Cellets® 100, MgSt (0.5%)	6,1	0,0	106,0	1,1	3,8	0,2
Cellets® 90, MgSt (0.5%) *	21,3	0,1	27,2	0,1	2,8	0,2
Avicel® PH102, MgSt (0.5%)	6,0	0,7	100,0	0,7	8,5	0,0

* Перепад давления для Cellets® рассчитан с использованием уравнения, приведенного в описании метода.

щегося барабана, предоставил информацию о динамической способности порошка сыпаться/течь. Эти данные представляют практический интерес для прогнозирования возможности пересыпать или гравитационно перегрузить исследуемый порошковый материал. Измерение динамического угла откоса демонстрирует разницу между относительно плохо текущим Avicel® PH-102 и хорошо текущими Cellets®. Однако разница между Cellets® марок 200 и 350 не была отчетливой (рис. 9 А).

Измерение удельной энергии с помощью порошкового реометра FT4 дало представление об уровне сцепления и трения между частицами порошкового материала, которая также дает информацию, может ли материал высыпаться из открытой емкости. Значения удельной энергии для Cellets® без MgSt увеличиваются по мере уменьшения размера частиц (см. рис. 9 В; табл. 3). Увеличение сферичности Cellets® (см. рис. 3) и уменьшение SSA (см. рис. 4), а также числа Cellets® (частиц/г) по мере увеличения размера частиц свидетельствуют о снижении уровня механическо-

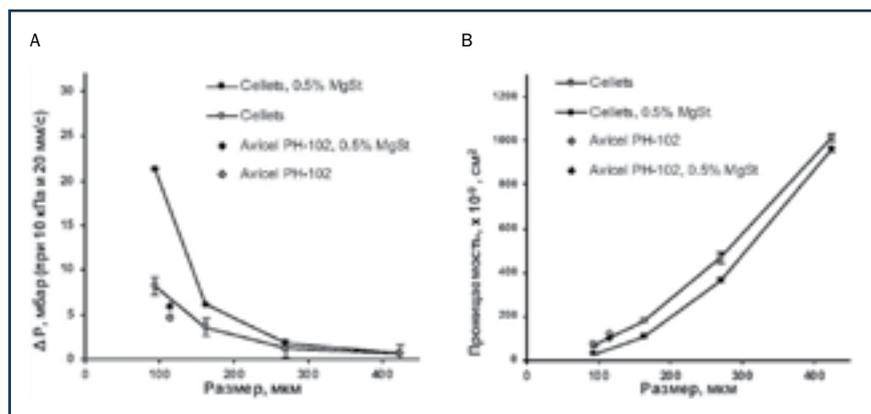


Рис. 7. Перепад давления (ΔP) через слой порошкового материала (А) и проницаемость (В) в зависимости от увеличения размера Cellets® без и с 0,5% (м/м) MgSt в сравнении с Avicel® PH-102

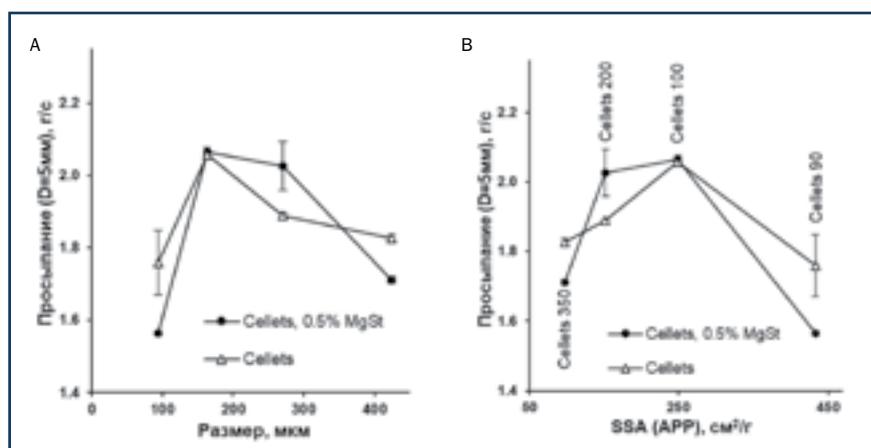


Рис. 8. Просыпание (г/с) через гравитационную воронку без и с 0,5% (м/м) MgSt в зависимости от размера Cellets® (А) и видимой удельной поверхности (SSA_{APP}) Cellets® (В)

го сцепления и поверхностного трения частиц. Этим можно объяснить уменьшение удельной энергии по мере увеличения размера частиц. Предварительное смешивание с MgSt уменьшает удельную энергию для всех марок Cellets® и нивелирует различие значений удельной энергии между ними. Эта информация согласуется с измерениями уплотняемости и спрессовываемости, для которых было установлено, что введение MgSt приводит к повышению эффективности упаковки частиц. Большие значения удельной энергии наблюдались для Avicel® PH-102, указывая на более высокое сцепление между частицами из-за большей поверхностной площади и шероховатости, а также механического сцепления из-за неправильной формы, эффект которых также уменьшался при введении MgSt (см. рис. 9 В; табл. 3).

Основная энергия сыпучести является мерой сопротивления изогнутой лопасти к смещению порошкового материала при негравитационном вынужденном течении как течения в ограниченном объеме, например, подача с помощью проточного конвейера [15] или смешивание в емкости [16].

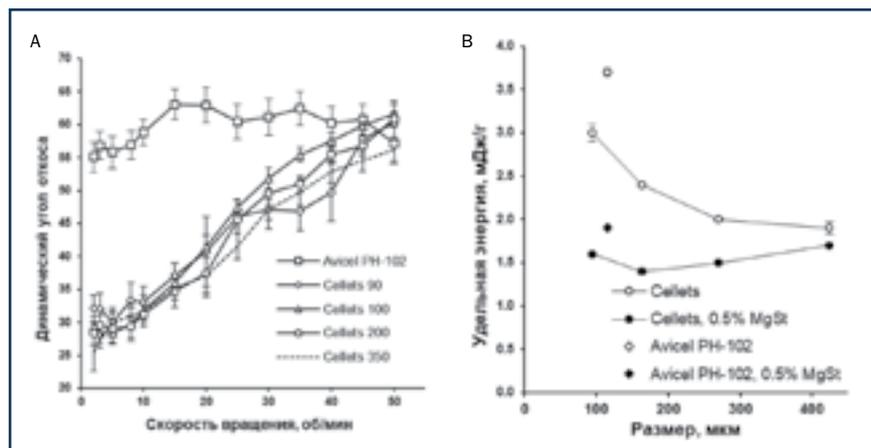


Рис. 9. Динамический угол откоса в зависимости от скорости вращения (А) и удельная энергия (В) для различных марок Cellets® и Avicel® PH-102 без и с MgSt

Cellets® без MgSt продемонстрировали почти линейное увеличение основной энергии сыпучести по мере уменьшения размера (см. рис. 10 А). В то время как Cellets®, предварительно смешанные с MgSt, продемонстрировали уменьшение основной энергии сыпучести для каждой марки Cellets®, введение MgSt практически нивелировало разницу для Cellets® с разным размером частиц. Как и с Cellets®, основная энергия сыпучести Avicel® PH-102 с MgSt была меньше, чем для Avicel® PH-102 без MgSt. Данный показатель для Avicel® PH-102 с и без MgSt был

меньше, чем наименьшее значение исследованных Cellets® с и без MgSt (см. рис. 10 А), что связано с относительно меньшей плотностью Avicel® PH-102.

Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец позволяет оценить изменения сыпучести образца как функцию от скорости воздуха, используемого для продувки этого образца. С увеличением скорости воздуха (рис. 10 В) наблюдалось уменьшение энергии, необходимой для перемешивания образца, показывая, что продувание воздухом оказывает влияние на

Таблица 3. Динамические свойства Cellets® и Avicel® PH-102, определенные с помощью порошкового реометра FT4.

Исследованный материал	Основная энергия сыпучести		Удельная энергия		Установившаяся насыпная плотность		Энергии для погружения в аэрированный образец (при 40 мм/с)	
	Av	SD	Av	SD	Av	SD	Av	SD
	мДж	мДж	мДж/г	мДж/г	г/мл	г/мл	мДж	мДж
Cellets® 350	106,0	2,2	1,9	0,1	0,9	0,002	76,3	0,5
Cellets® 200	141,0	3,5	2,0	0,0	0,8	0,003	26,0	0,6
Cellets® 100	163,0	0,5	2,4	0,0	0,8	0,007	1,4	0,3
Cellets® 90	187,0	0,4	3,0	0,1	0,8	0,006	0,9	0,2
Avicel® PH102	84,3	2,4	3,7	0,0	0,3	0,002	1,5	0,4
Cellets® 350, MgSt (0,5%)	89,1	1,0	1,7	0,0	0,9	0,002	49,8	2,7
Cellets® 200, MgSt (0,5%)	92,0	1,1	1,5	0,0	0,9	0,002	2,5	0,1
Cellets® 100, MgSt (0,5%)	80,5	0,6	1,4	0,0	0,9	0,003	1,8	0,1
Cellets® 90, MgSt (0,5%)	81,7	0,3	1,6	0,0	0,9	0,003	1,7	0,0
Avicel® PH102, MgSt (0,5%)	57,4	0,5	1,9	0,0	0,4	0,004	0,9	0,5

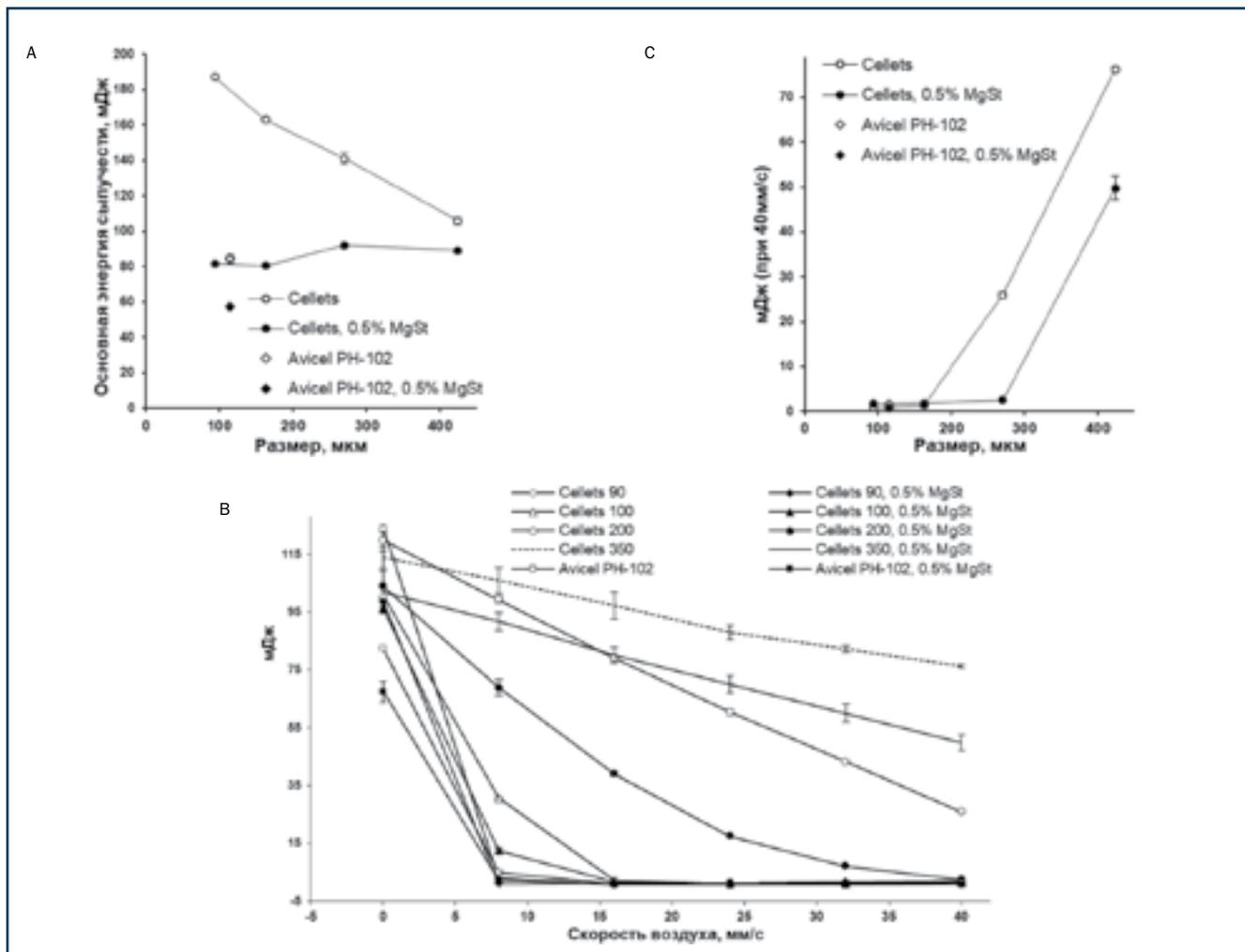


Рис. 10. Тестирование различных марок Cellets® и Avicel® PH-102 с и без 0,5% (м/м) MgSt: общая энергия сыпучести (А), определение требуемой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец в зависимости от скорости воздуха (В) и при скорости воздуха 40 мм/с (С)

образцы с и без MgSt. При продувании образца воздухом со скоростью 8 мм/с, будучи полностью псевдооживленными, Cellets® марки 90 и Avicel® PH-102 как с, так и без MgSt проявили себя подобным образом. Cellets® марки 100 с и без MgSt были полностью псевдооживлены при скорости продувки 16 мм/с. Cellets® марки 200 с MgSt были полностью псевдооживлены при 40 мм/с, в то время как Cellets® марки 200 без MgSt – нет. Эффект от введения MgSt на требуемую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец был подобен как для Cellets® марки 200, так и марки 350, а требуемая энергия при скорости воздуха 40 мм/с умень-

шалась до 26,5 и 23,5 мДж соответственно (рис. 10 С). Измерение необходимой энергии позволяет оценить когезивность порошков, а также минимальную скорость флюидизации. Данный тест явно показал, что минимальная скорость флюидизации Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц, а когезивность Cellets® и Avicel® PH-102 уменьшалась после введения в смесь MgSt.

Определение индекса динамической когезивности с помощью вращающегося барабана представляет собой альтернативный способ определения когезивности Cellets®. Измерения этого индекса показали уменьшение коге-

зивности в следующей последовательности: Avicel® PH-102 > Cellets® марки 90 > марки 100 > марки 200 ≈ марки 350 (рис. 11). Сравнительный показатель при определении когезивности посредством измерения необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец (см. рис. 10 В), можно сделать вывод об ограничениях вращающегося барабана при определении когезивности хорошо сыпучих материалов как разницы в когезивности между Cellets® марок 200 и 350.

4. Обсуждение

Ядра с размером более 350 мкм, такие как Cellets® марки 350 с размером D_{50} 424 мкм, как правило,

не вызывают проблем при нанесении оболочки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. Поэтому, принимая эти свойства как приемлемые, оценивали влияние размера Cellets® и введения MgSt на порошковую реологию и возможный эффект на процесс нанесения оболочки в различных зонах коатера псевдооживленного слоя типа Wurster. Avicel® PH-102 был введен в экспериментальный план как широко используемое в фармацевтической отрасли вспомогательное вещество. К тому же Avicel® PH-102 ранее применяли в ряде исследований, результаты которых уже опубликованы, и он может быть использован в качестве связующего звена с другими исследованиями.

Из всего перечня методов для определения текучести порошков одни больше подходят для объяснения поведения Cellets® в одной из зон, а другие могут быть применены для нескольких.

Зона нисходящего слоя. Разницу в поведении порошкового материала в зоне нисходящего слоя можно объяснить посредством основной энергии сыпучести, индекса динамической когезивности, кинетики уплотняемости, спрессовываемости, перепада давления и проницаемости.

Измерение основной энергии сыпучести может быть применено для понимания течения порошкового материала в ограниченном пространстве. В данной ситуации основную энергию сыпучести можно использовать как индикатор уровня мобильности и реорганизации частиц в зоне нисходящего слоя. Определена почти линейная зависимость уменьшения основной энергии сыпучести по мере увеличения размера Cellets® (D_{50}) от 94 до 424 мкм. Основная энергия сыпучести является индикатором суммы различных сил, в то время как определение индекса динамической когезивности позволяет выявить разницу в когезивности материалов. Тенденция к



Рис. 11. Индекс динамической когезивности при различных скоростях вращения для различных марок Cellets® и Avicel® PH-102

уменьшению индекса динамической когезивности по мере увеличения размера Cellets® совпадает с таковой для основной энергии сыпучести, но не позволяет дифференцировать хорошо сыпучие Cellets® марок 200 и 350.

Результаты кинетики уплотняемости позволяют сравнить влияние трения между частицами и представляют особый интерес, если вибрационные устройства или постукивания используют для облегчения течения порошкового материала при нанесении оболочки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster.

Изучение спрессовываемости в определенной степени можно рассматривать как продолжение изучения кинетики уплотняемости с применением дополнительной аксиальной нормальной нагрузки. Данные измерений кинетики уплотняемости и спрессовываемости согласуются с результа-

тами основной энергии сыпучести и индекса динамической когезивности с почти линейной зависимостью уменьшения спрессовываемости по мере увеличения размера Cellets® (D_{50}) от 94 до 424 мкм.

В дополнение к другим методам определения поведения порошковых материалов в зоне нисходящего слоя перепад давления воздуха после прохождения через слой порошкового материала и проницаемость представляют информацию о сопротивлении, которое оказывает слой материала прохождению воздуха, и может быть использован для объяснения отличий между процессами сушки Cellets® разного размера в зоне нисходящего слоя. По мере увеличения размера Cellets® от 94 до 425 мкм уменьшается значение перепада давления и соответственно возрастает значение проницаемости.

Зона горизонтального транспорта.

Для понимания поведения порошкового материала и его движения в зоне горизонтального транспорта могут быть использованы течение порошка через гравитационную воронку, динамический угол откоса, удельная энергия и индекс динамической когезивности, так как они описывают поведение порошкового материала под воздействием гравитации. Кроме того, значения измерений необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец, которые являются мерой влияния потока воздуха на сопротивление порошкового материала движению лопасти реометра, могут описывать легкость, с которой частицы способны перестраиваться относительно друг друга.

Результаты массового расхода (просыпания; г/с) через отверстие гравитационной воронки не коррелируют с размером Cellets®. При этом удельная энергия, которую обычно используют для характеристики течения порошкового материала в неограниченном пространстве, уменьшается по мере увеличения размера Cellets®, однако отличия между Cellets® марок 200 и 350 были минимальными (как и для индекса динамической когезивности, упомянутого выше).

Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец предоставляет информацию об изменении взаимодействия между частицами по мере увеличения скорости воздуха и о минимальной скорости флюидизации для разных образцов. Результаты этих измерений можно использовать для сравнения и возможного прогнозирования эффективности прохождения порошка из зоны горизонтального транспорта в зону нанесения оболочки. Для всех протестированных образцов энергия, необходимая для погружения лопасти в аэрированный образец, уменьшается по мере

увеличения скорости воздуха. При скорости воздуха 40 мм/с необходимая энергия для погружения лопасти возрастает по мере увеличения размера Cellets®. Другими словами, очевидно, что по мере уменьшения размера частиц или увеличения скорости воздуха способность Cellets® быть транспортированными в зону нанесения оболочки возрастает.

Зона нанесения оболочки.

Очень важно, чтобы в зоне нанесения оболочки частицы были разъединены друг от друга во избежание агломерирования при нанесении покрытия. Индекс динамической когезивности и минимальная скорость флюидизации могут быть сопоставлены со способностью частиц быть разъединенными друг от друга в зоне нанесения оболочки. Результаты измерения индекса динамической когезивности и минимальной скорости флюидизации позволяют оценить когезивность частиц и сделать вывод о том, что в обоих случаях масса частицы и соответствующая сила гравитации оказывают влияние на результат. В случае индекса динамической когезивности сила гравитации способствует течению, а в случае минимальной скорости флюидизации при прочих равных условиях более тяжелые частицы потребуют более высокой скорости воздуха.

Как индекс динамической когезивности, так и минимальная скорость флюидизации могут быть непосредственно использованы для объяснения поведения частиц в зоне нанесения оболочки. Однако, учитывая конкретные детали каждого измерения, тестирование аэрированных образцов является наиболее оптимальным методом, так как входящий воздух противодействует силе гравитации частиц, вследствие чего появляется возможность сопоставить сдвиговую силу воздуха в зоне покрытия и когезивность.

Влияние MgSt. Как и ожидалось, предварительное смешивание MgSt с Cellets® различного размера и Avicel® PH-102 показало эффект лубрикации. Введение в порошковый материал MgSt на уровне 0,5% (м/м) увеличило утраченную плотность (то есть повысило эффективность упаковки), уменьшило общую энергию сыпучести, удельную энергию, необходимую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец и минимальную скорость флюидизации. Измерение расхода просыпания через гравитационную воронку не дало возможности объяснить эффект MgSt на текучесть порошкового материала. Поэтому целесообразность применения этого метода для объяснения процессов в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster является сомнительной, как минимум при использовании воронки с отверстием размером 5 мм. Практически все использованные методы определения сыпучести порошковых материалов свидетельствовали об улучшении сыпучести в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта после введения MgSt. Наблюдавшийся перепад давления и проницаемость после введения MgSt свидетельствовали о том, что в зоне нисходящего слоя процесс сушки Cellets®, смешанных с MgSt, будет проходить, вероятнее всего, медленнее, чем без MgSt. Это связано с уменьшением трения между частицами, общим более плотным слоем частиц и меньшим пространством между частицами после введения MgSt.

5. Заключение

С помощью различных методов порошковой реологии было установлено, что в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster уровень сыпучести Cellets® снижается по мере уменьшения размера

Cellets® от 424 до 94 мкм. В зоне горизонтального транспорта наряду с уменьшением размера Cellets® снижение сыпучести Cellets® может быть компенсировано уменьшением минимальной скорости флюидизации и, следовательно, облегчением переноса Cellets® в зону нанесения оболочки, тогда как уменьшение размера Cellets® снижает сыпучесть в зоне нисходящего слоя и предопределяет подачу порошкового материала в зону горизонтального транспорта.

Определенные методы порошковой реологии были предложены для характеристики поведения Cellets® в зоне нисходящего слоя, зоне горизонтального транспорта и зоне нанесения оболочки.

Уменьшение размера частиц приводит к снижению сыпучести Cellets® и, следовательно, ухудшению обрабатываемости/технологичности в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. При этом введение MgSt на уровне 0,5% м/м способствует улуч-

шению текучести порошкового материала. ■

Представленный материал является переводом оригинальной статьи: Mohylyuk V., Styliari I.D., Novykov D., Pikett R., Dattani R. Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 54 (2019): 101320, doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101320.

Источники литературы:

1. Sidwell R., et al. *Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms, in Multiparticulate Drug Delivery*. 2017, Springer. P. 5 – 35.
2. Al-Hashimi N. et al. *Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles*. *Pharmaceutics*, 2018. 10 (4). P. 176.
3. Majekodunmi S.O. *A review on centrifugation in the pharmaceutical industry*. *Am. J. Biomed. Eng.* 2015. 5 (2): p. 67 – 78.
4. Yu L.X. et al. *Understanding pharmaceutical quality by design*. *AAPS J*, 2014. 16 (4): p. 771 – 83.
5. Lopez F.L. et al. *Effect of formulation variables on oral grittiness and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers*. *Eur J Pharm Sci*, 2016. 92: p. 156 – 62.
6. Christensen F.N. and Bertelsen P. *Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997. 23 (5): p. 451 – 463.
7. Börner M., Peglow M., Tsotsas E. *Derivation of parameters for a two compartment population balance model of Wurster fluidised bed granulation*. *Powder technology*, 2013. 238: p. 122 – 131.
8. Hampel N. et al. *Continuous pellet coating in a Wurster fluidized bed process*. *Chemical Engineering Science*, 2013. 86: p. 87 – 98.
9. Jiang Z. et al. *Modeling of Particle Behavior in a Wurster Fluidized Bed: Coupling CFD-DEM with Monte Carlo, in Proceedings of 21st International Drying Symposium*. 2018.
10. Mohylyuk V. et al. *Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties*. *AAPS PharmSciTech*, 2019. 21 (1): p. 3.
11. Ramachandran V. et al. *Formulation pre-screening of inhalation powders using computational atom-atom systematic search method*. *Mol Pharm*, 2015. 12 (1): p. 18 – 33.
12. Sharif S. et al. *A simplified approach to determine effective surface area and porosity of low bulk density active pharmaceutical ingredients in early development*. *Advanced Powder Technology*, 2015. 26 (2): p. 337 – 348.
13. Schussele A., Bauer-Brandl A. *Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia*. *Int J Pharm*, 2003. 257 (1 – 2): p. 301 – 4.
14. Lumay G. et al. *Measuring the flowing properties of powders and grains*. *Powder Technology*, 2012. 224: p. 19 – 27.
15. Cocco R. et al. *Small-Scale Particle Interactions Are Having Significant Effects on Global Fluidized Bed Behavior*. *KONA Powder and Particle Journal*, 2017. 34: p. 155 – 167.
16. Davis M.T., Potter C.B., Walker G.M. *Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution*. *Int J Pharm*, 2018. 544 (1): p. 242 – 253.
17. Rowe R.C., Sheskey P., Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th edn. ed. 2009: Libros Digitales-Pharmaceutical Press.