«Фармацевтическая отрасль», февраль № 1 (84) 2021

Сравнительный анализ Kollicoat® IR и ПВП в процессе влажной грануляции в псевдоожиженном слое

Торстен Агнезе[1], Торстен Цех[1], Анита Рютцлер[2], Катарина Муффлер[2]

[1] Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, BASF SE (Людвигсхафен, Германия)

[2]Прикладная лаборатория, Инноджет Херберт Хюттлин (Штайнен, Германия)

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Согласно результатам многочисленных исследований установлено, что пленкообразующий полимер немедленного высвобождения Kollicoat® IR (привитый сополимер поливинилового спирта и полиэтиленгликоля, ПВС-ПЭГ) является отличным влажным связующим веществом [1]. В данном исследовании изучено влияние скорости распыления и длительности процесса на эффективность Kollicoat® IR и поливинилпирролидона (ПВП) в качестве влажного связующего вещества.

Поскольку различные компоненты гранул обладают широким спектром свойств, необходимо было выбрать три образцовых наполнителя с разным поведением в процессе грануляции.

Kollicoat® IR

Настоящий мультиталант

- Надежность и эффективность процесса нанесения покрытия благодаря низкой вязкости полимерного раствора
- Вследствие высокой эластичности полимерного покрытия идеально подходит для наслоения лекарств
- Высокая стабильность рецептур с чувствительными к кислороду лекарственными средствами в результате отсутствия 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 вам 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

Материалы и методы

В исследовании применяли следующие влажные связующие: Kollidon® 25 (ПВП K25), Kollidon® 90 F (ПВП K90) и Kollicoat® IR (ПВС-ПЭГ) – все производства компании BASF.

Для изучения влияния наполнителя на процесс грануляции использовали три образцовых вспомогательных вещества с различными свойствами: кальция фосфат безводный двухосновный (DI CAFOS A60, CFB), микрокристаллическую целлюлозу [МКЦ] (Avicel® PH-101, FMC) и лактозы моногидрат (GranuLac® 200, Meggle).

Оборудование

Используемое оборудование состояло из установки грануляции в псевдоожиженном слое VENTILUS 2,5 (INNOJET Herbert Hüttlin) с емкостью продукта IPC 1 и форсункой IRN 2.

Характеристики гранул определяли с помощью воздухоструйной просеивающей машины LPS 200 (Rhewum) и набора сит (Retsch AS 200).

Состав рецептур

Во всех исследованиях концентрация связующего раствора всегда составляла 8% по массе, содержание полимера – 1,5, 3,0 и 5,0% относительно массы сухих гранул. Размер серии во всех случаях был 250 г.

Грануляция

Грануляцию проводили при потреблении входящего воздуха

Таблица 1.
Скорость распыления, необходимая для нанесения определенного количества связующего вещества

Содержание связующего вещества, %	Скорость распыления, г/мин	Длительность процесса, мин
НЕИЗМЕННАЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОЦЕССА		
1,5	3,1	15
3,0	6,3	15
5,0	10,4	15
НЕИЗМЕННАЯ СКОРОСТЬ РАСПЫЛЕНИЯ		
1,5	6,3	7,4
3,0	6,3	15
5,0	6,3	24,8

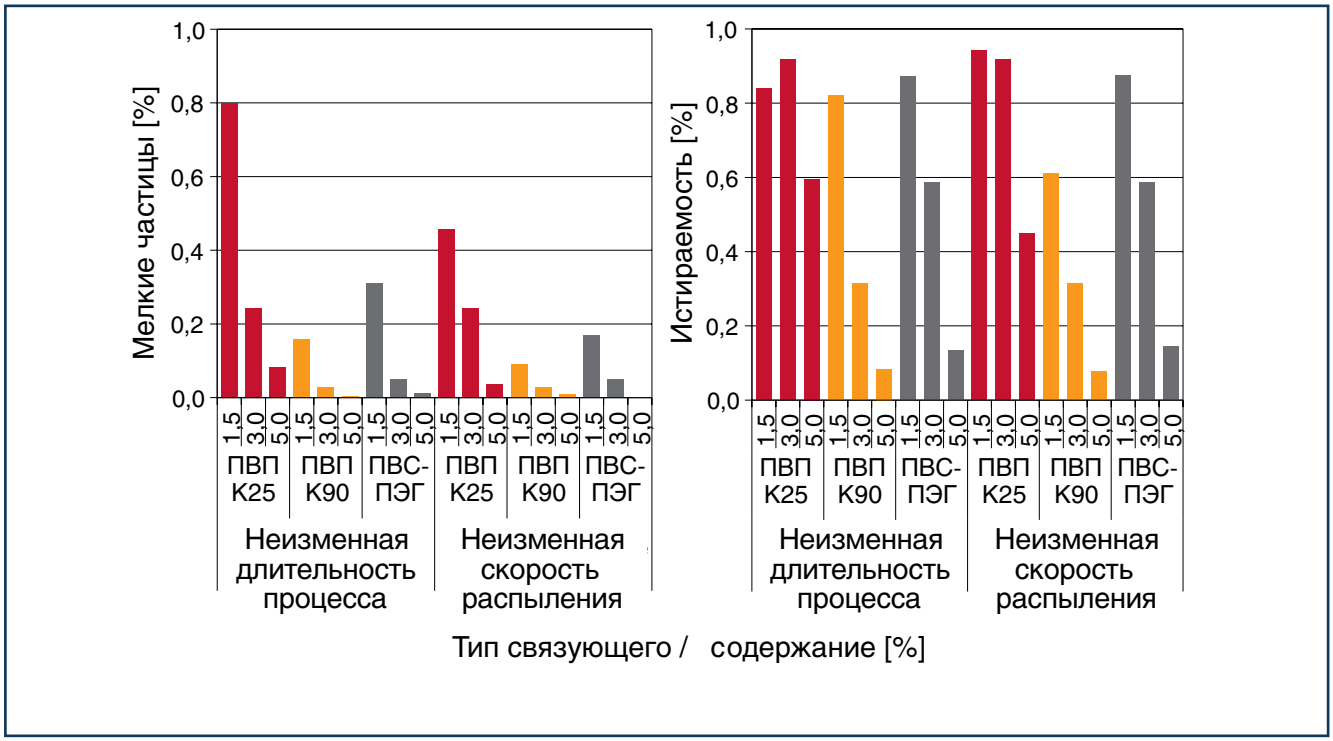

Рис. 1. Влияние типа и содержания связующего вещества на содержание мелких частиц и истираемость при использовании кальция фосфата безводного двухосновного в качестве наполнителя

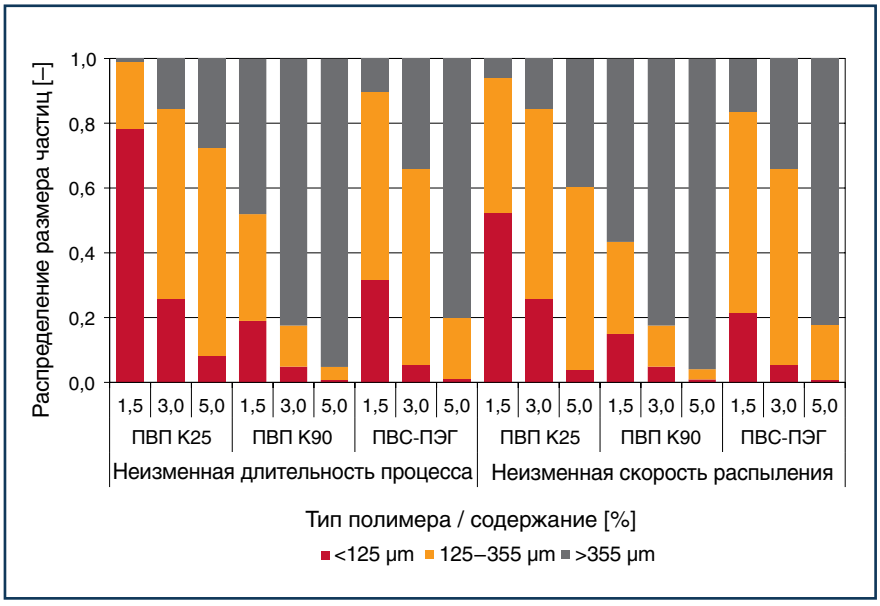

Рис. 2. Влияние типа и содержания связующего вещества на РРЧ при использовании кальция фосфата безводного двухосновного в качестве наполнителя

на уровне 30 – 45 м³/ч. Поскольку концентрация полимера в используемых связующих растворах была одинаковой, для достижения требуемого содержания связующего вещества в конечных гранулах необходимо было поддерживать на постоянном уровне либо скорость распыления, либо длительность процесса (таблица 1). Температуру продукта удерживали в пределах 28 – 35 °C путем регулирования температуры входящего воздуха.

Анализ свойств гранул

Количество остаточных мелких частиц и истираемость гранул определяли с помощью стандартной воздухоструйной просеивающей машины [2]. Количество неагломерированных частиц и истираемость гранул определяли с использованием сита с размером ячейки 125 мкм. Дополнительно выполняли стандартный ситовой анализ. Результаты разделили на три категории в зависимости от размера частиц: крупные (>355 мкм), средние (125 – 355 мкм) и мелкие (<125 мкм).

Результаты и обсуждение

Наполнитель: кальция фосфат безводный двухосновный

Поскольку данный материал можно считать инертным, свойства гранул зависят от типа связующего вещества. В частности, при использовании сильных связующих Kollidon® 90 F и Kollicoat® IR в высоких концентрациях снижение скорости распыления оказывает незначительное влияние на истираемость (рис. 1). Кроме того, в

условиях неизменной длительности процесса при концентрации полимеров 1,5% содержание мелких частиц повышалось.

Эти результаты были подтверждены данными распределения размера частиц (РРЧ), приведенными на рис. 2. Как правило, высокая скорость распыления при низкой концентрации связующего вещества приводит к снижению содержания мелких частиц. В связи со значительной истираемостью гранулы подвергаются дроблению под влиянием механического напряжения, возникающего в течение длительного и более сухого процесса. Это было присуще всем трем связующим веществам.

Наиболее сбалансированное РРЧ достигнуто путем добавления только 1,5% Kollicoat® IR при высокой скорости распыления, в то время как гранулы с Kollidon® 90 F во всех случаях содержали значительную долю крупных частиц (рис. 2).

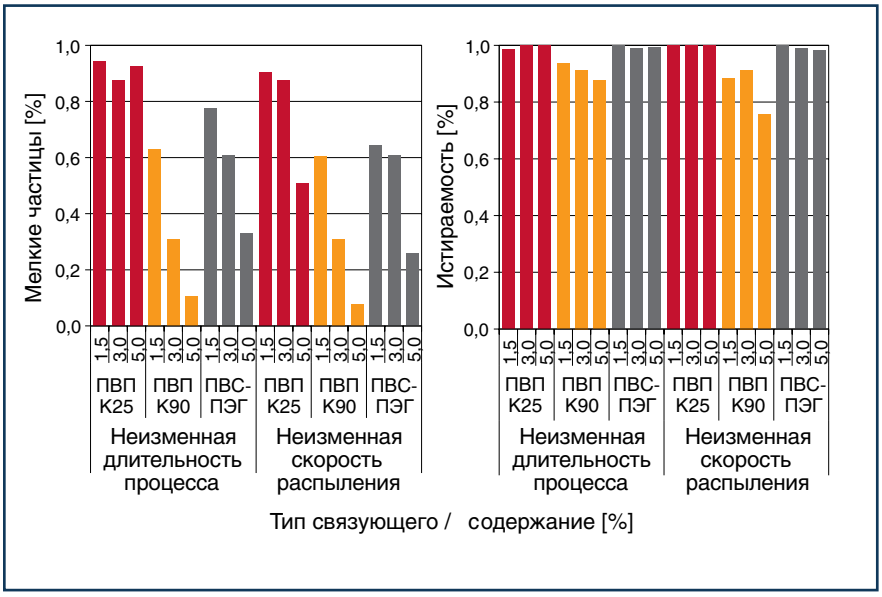

Рис. 3. Влияние типа и содержания связующего вещества на содержание мелких частиц и истираемость при использовании МКЦ в качестве наполнителя

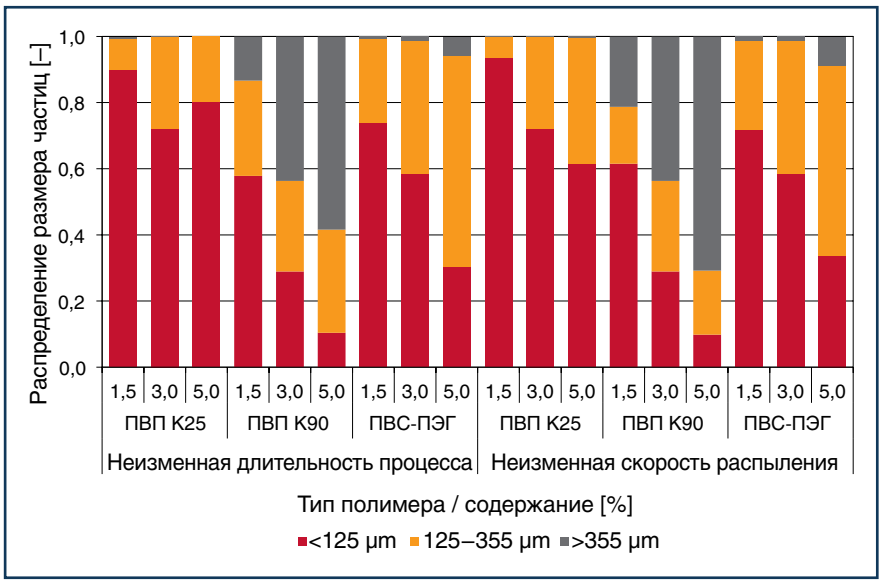

Рис. 4. Влияние типа и содержания связующего вещества на РРЧ при использовании МКЦ в качестве наполнителя

Наполнитель: микрокристаллическая целлюлоза

В связи с высокой водопоглощаемостью МКЦ нуждается в более продолжительном процессе для образования крупных гранул. Установлено, что только 7,5 мин процесса грануляции недостаточно для равномерного распределения связующего вещества. В целом очевидно, что получаемые гранулы, независимо от параметров процесса, обладают малыми размерами и высокой истираемостью. Данное явление неизбежно возникает даже при большей длительности процесса (рис. 3).

Гранулы на основе Kollidon® 90 F обладают более низкой истираемостью по сравнению с другими связующими веществами, что подтверждено результатами анализа РРЧ (рис. 4). Наиболее сбалансированное РРЧ достигнуто при 3,0% концентрации Kollidon® 90 F, в то время как даже при 5,0% содержании Kollicoat® IR в основном наблюдали образование средних и мелких частиц независимо от параметров процесса.

Kollidon® 25 не является эффективным связующим веществом для данного материала в связи с невозможностью грануляции частиц и немедленным дроблением получаемых гранул вследствие их высокой истираемости.

Наполнитель: лактоза

Растворимость лактозы в воде свидетельствует о благоприятном воздействии данного наполнителя на связующий эффект изучаемых связующих веществ.

Однако при сравнении свойств гранул на основе кальция фосфата безводного двухосновного и лактозы данное воздействие было едва заметным (рис. 5).

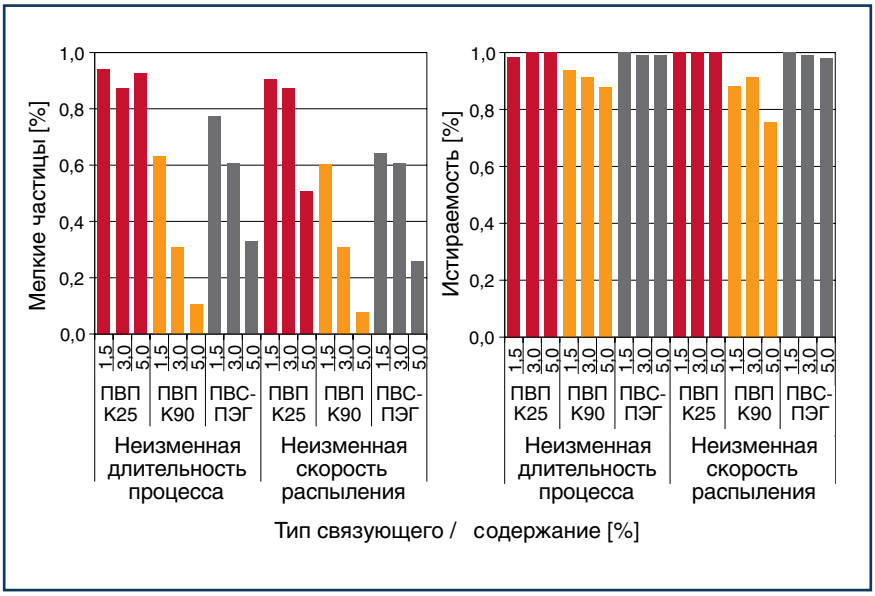

Рис. 5. Влияние типа и содержания связующего вещества на содержание мелких частиц и истираемость при использовании лактозы моногидрата в качестве наполнителя

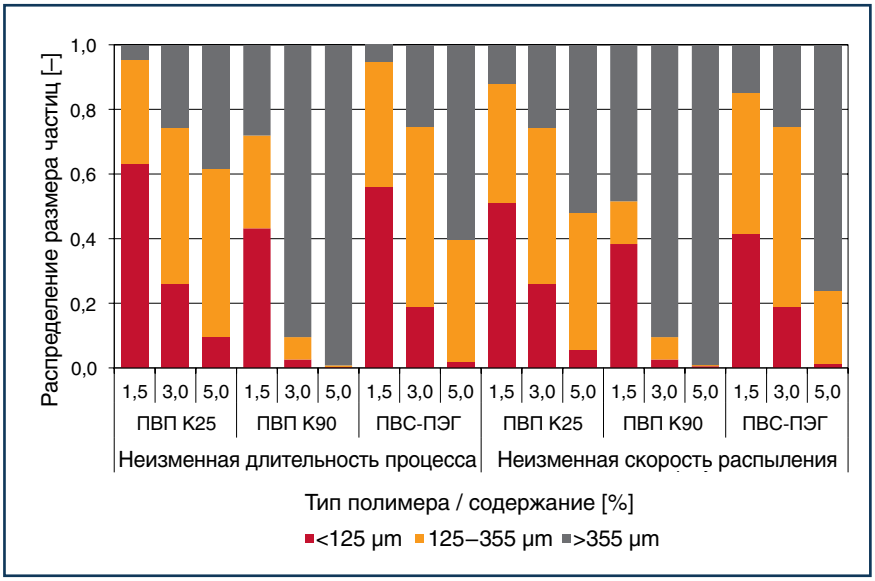

Рис. 6. Влияние типа и содержания связующего вещества на РРЧ при использовании лактозы моногидрата в качестве наполнителя

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что сбалансированное РРЧ достигается при использовании 3,0% как Kollidon® 25, так и Kollicoat® IR (рис. 6).

Заключение

Данное исследование доказало, что Kollidon® 25 и Kollicoat® IR способствуют образованию гранул со сбалансированным РРЧ. Однако с точки зрения истираемости Kollicoat® IR образует более крепкие гранулы.

Kollidon® 90 F проявил себя как наиболее сильное связующее вещество даже при низких концентрациях, приводя к образованию крупных частиц, которые обладают высокой прочностью независимо от типа наполнителя. Таким образом, Kollidon® 90 F проявил себя как наилучшее связующее вещество для грануляции набухающих наполнителей (например, МКЦ). С другой стороны, гранулы на основе растворимых или инертных наполнителей могут оказаться слишком крепкими и крупными для дальнейшего использования (например, в процессе таблетирования). ■

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. *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.*