

Порівняння фізичних властивостей гранул на основі Kollidon® SR, що отримані за технологією грануляції з високим зусиллям зсуву та технологією «увесь процес в одному котлі»



Торстен Агнезе¹, Торстен Цех¹, Фьоренцо Чембалі², Катерина Фунаро²,
Верена Гайзелхарт³, Джузі Монделлі²

¹ Європейська фармацевтична прикладна лабораторія, Pharma Solutions, BASF SE (Німеччина).

² Лабораторія з розробки виробничих процесів, IMA S.p.A. (Італія).

³ Відділ технічної підтримки країн Європи, Pharma Solutions, BASF SE (Німеччина).

Відповідальний автор: thorsten.cech@basf.com

Kollidon® SR

Матрицеутворювач, що забезпечує неперевершене сповільнене вивільнення

- Чудовий матрицеутворювач для використання в процесах прямого пресування
- Забезпечує постійне і надійне вивільнення лікарського засобу в усіх кишкових середовищах
- Надійний у застосуванні завдяки відмінним властивостям сипкості та пресованості

Наша сервісна пропозиція

Ми проводимо глибоку експертизу на усіх етапах виробництва твердих і рідких пероральних лікарських форм. Поєднання нашого широкого портфеля функціональних допоміжних речовин та експертного ноу-хау дозволяє виробникам створювати унікальні рецептури з доданою вартістю.

Більше інформації представлено на сайті: www.pharma.basf.com

Для отримання зразків звертайтеся до нас на електронну адресу: sales@tc-aurora.com

Вступ

Матричні рецептури на основі полівінілацетата (ПВА) добре відомі своєю властивістю забезпечувати надійне пролонговане сповільнення [1]. ПВА є основним компонентом допоміжної речовини, що використовують у процесі прямого пресування Kollidon® SR. Наявність таких негативних технологічних характеристик, як слабка пресованість, незадовільна сипкість або

низький вміст активної речовини, може призвести до необхідності використання таких процесів агломерування, як, наприклад, волога грануляція.

Для вирішення цієї задачі у фармацевтичній галузі зазвичай застосовують гранулятори з високим зусиллям зсуву (ГВЗЗ). Традиційні ГВЗЗ потребують наявності сушки псевдозрідженого шару для здійснення фінальної сушки грану-

Таблиця 1. Рецептури, які досліджували

Номер	Теофілін, %	Kollidon® SR, %	Ludipress® LCE, %	Магнію стеарат, %
1	40,00	59,50	–	0,50
2	40,00	34,75	24,75	0,50
3	40,00	24,75	34,75	0,50

Таблиця 2. Схема процесу грануляції з використанням системи ГВЗЗ

Об'єм ємності	3 л
Завантаження	500 г
Швидкість лопатевої мішалки	150 об/хв
Швидкість чопера	2200 об/хв
Тривалість процесу	15 хв
Просіювання	1,6 мм (вологе) 0,8 мм (сухе)
Тривалість сушки (на піддоні)	48 год

ляту. Технологія «увесь процес в одному котлі» (УПОК) дозволяє проводити грануляцію та сушку в одній ємності. Крім того, завдяки системам УПОК вдається мінімізувати запиленість і зменшити зусилля для очищення, що особливо важливо для процесів з використанням сильнодіючих активних речовин.

Мета роботи – вивчити вплив технологій ГВЗЗ та УПОК на властивості гранул на основі ПВА.

Матеріали та методи

Матеріали

Дослідження проводили з використанням таких матеріалів: порошок теофіліну 200 (Siegfried); Kollidon® SR і Ludipress® LCE (усі – виробництва компанії BASF).

Магнію стеарат (Baerlocher) застосовували як лубрикант.

Рецептура

Грануляцію проводили для трьох порошкових сумішей на основі Kollidon® SR, дві з яких у своєму складі також містили пороутворювач Ludipress® LCE (табл. 1).

Метод

Грануляцію здійснювали згідно зі схемами, наведеними в табл. 2 (ГВЗЗ) та в табл. 3 (УПОК).

Незалежно від застосованої технології кількість води, що додавали, становила близько 20% від маси кінцевого розміру партії. Воду додавали безперервно протягом 45 – 60 с.

Досліджували гранулометричний склад (ГС) усіх гранул, а потім спресованих у таблетки із зусиллям пресування 20 кН.

Грануляція

Гранулятор P16 (Diosna) використовували як систему ГВЗЗ, а Roto Cube 60 (IMA S.p.A.) – для процесів грануляції УПОК.

Гранулометричний склад

Аналіз ГС проводили за допомогою набору сит AS 200 (Retsch) із розмірами перфорації у межах 90 – 1000 мкм (згідно з вимогами Європейської Фармакопеї). Дисперсійні властивості частинок описані функцією розподілу Розіна – Раммлера – Шперлінга – Беннета (RRSB).

Пресування

Пресування проводили із застосуванням однопуансонного таблетпреса XP 1 (Korsch) із плоскоциліндричними пуансонами із фаскою діаметром 10 мм.

Міцність щодо розтягнення

Міцність таблеток щодо роздавлювання визначали за допомогою автоматичного тестера НТТМВСІ12 FS (Краетер). Отримані результати використовували для розрахунку міцності щодо розтягнення за рівнянням, наведеним на рис. 1.

Результати та обговорення

Візуальне порівняння агломератів свідчить про те, що незалежно від

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

Рис. 1. σ : міцність щодо розтягнення (Н/мм²); F_c : міцність щодо роздавлювання (Н); h : висота таблетки (мм); d : діаметр (мм)

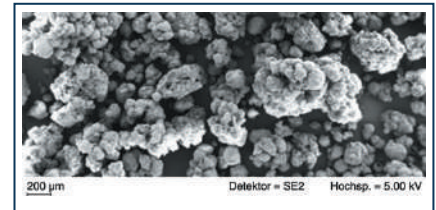


Рис. 2. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 1

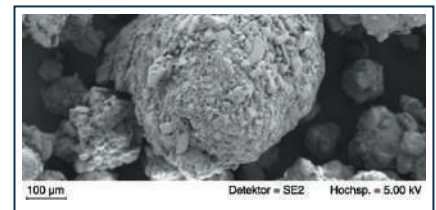


Рис. 3. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 2

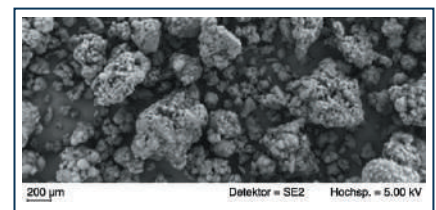


Рис. 4. РЕМ-зображення гранул ГВЗЗ рецептури № 3

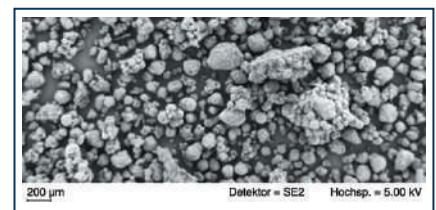


Рис. 5. РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 1

Таблиця 3. Схема процесу грануляції з використанням системи УПОК

Об'єм ємності	60 л
Завантаження	15 000 г
Швидкість лопатевої мішалки	125 об/хв
Швидкість чопера	1000 об/хв
Тривалість процесу	15 хв
Просювання	0,8 мм (сухе)
Температура нагрівального кожуха	60 °С
Рівень вакууму	15 – 30 мБар
Тривалість сушки	90 – 180 хв



Рис. 6. РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 2

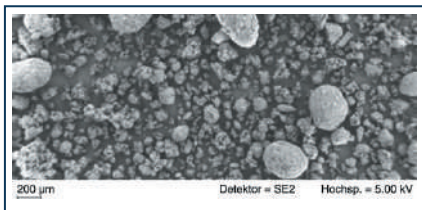


Рис. 7 РЕМ-зображення гранул УПОК рецептури № 3

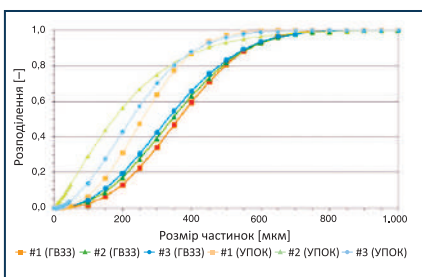


Рис. 8. ГС гранул, виготовлених за різними технологіями

складу рецептур частинки з більшими розмірами отримані із застосуванням ГВЗЗ (рис. 2 – 4) порівняно з гранулами УПОК (рис. 5 – 7).

Результати візуального порівняння підтверджені даними аналізу ГС (рис. 8). Механічне напруження, що виникає в процесі сушки УПОК внаслідок обертання лопатевої мішалки, призводить до підвищення вмісту дрібних частинок у кінцевому продук-

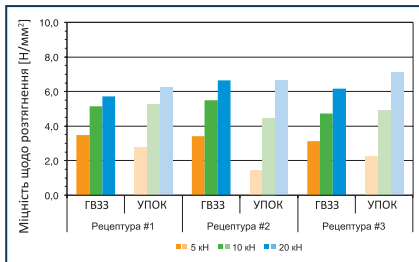


Рис. 9. Міцність щодо розтягнення таблеток, виготовлених з різними зусиллями пресування

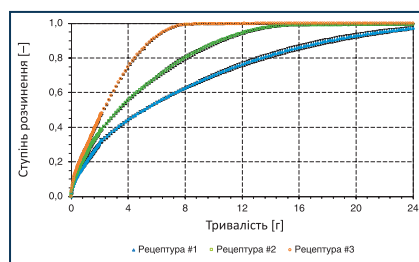


Рис. 10. Профілі розчинення таблеток, виготовлених шляхом пресування гранул ГВЗЗ при зусиллі пресування 20 кН

ті. Натомість сушка на піддоні дозволяє уникнути подрібнення гранул.

Важливо відмітити, що гранули всіх рецептур мали відмінну сипкість незалежно від ГС. Окрім цього, всім отриманим таблеткам була властива однакова міцність щодо розтягнення (рис. 9).

Характеристики розчинення таблеток також були доволі схожими. Незалежно від технології виготовлення профілі розчинення гранул ГВЗЗ (рис. 10) були подібні до таких гранул УПОК (рис. 11).

Незначне сповільнення швидкості розчинення спостерігали лише для таблеток на основі гранул рецептури № 1 УПОК, що не

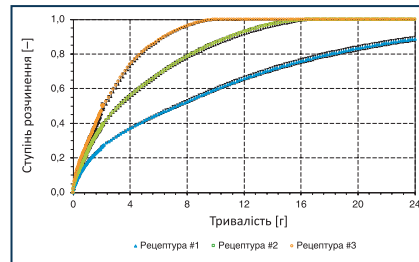


Рис. 11. Профілі розчинення таблеток, виготовлених шляхом пресування гранул УПОК при зусиллі пресування 20 кН

містила пороутворювач. Імовірно, це стало результатом більш низької пористості таблеток, що зазвичай відбувається під час пресування дрібніших частинок.

Висновок

Використання різних технологій грануляції сприяло утворенню агломератів, які були різними за міцністю і розмірами. У той же час усі отримані грануляти характеризувалися відмінними властивостями сипкості та пресованості. Отримані таблетки мали подібні характеристики розчинення і міцності щодо розтягнення.

Отже, Kollidon® SR показав себе надійним компонентом як для рецептур прямого пресування, так і для процесів вологої грануляції. **■**



Література

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

ТОВ ТК «Аврора»

Україна, м. Київ, 04112,
вул. Дегтярівська, 62
Тел.: +380 44 594 8777
sales@tc-aurora.com
www.aurora-pharma.com



**Завжди забезпечуємо
необхідну точність**



ТОВ ТК «Аврора»,
Україна, м.Київ, 04112,
вул. Дегтярівська, 62,
тел: +380 44 594 8777;
e-mail: sales@tc-aurora.com
www.aurora-pharma.com

 **BASF**

We create chemistry