

## Вплив концентрації Precirol ATO 5 та температури грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера на вивільнення з таблеток аскорбінової кислоти

### Матеріали та методи дослідження

Як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) використовували L-аскорбінову кислоту (Sigma-Aldrich, Великобританія), тоді як легкоплавкий Precirol ATO 5 (Gattefossé, Франція) застосовували як зв'язувальну речовину та одночасно як нерозчинний матриксуотворювач. Для порівняння кінетики вивільнення діючої речовини використовували «Вітамін С, 500 мг, таблетки з уповільненим вивільненням», дистриб'ютором яких під брендом Boots є Boots Company PLC (Великобританія).

**Термогравіметричний аналіз** (ТГА; модель Q50 виробництва TA Instruments, США). Зразки масою 5 – 10 мг нагрівали від

На сьогодні на ринку наявні таблетки аскорбінової кислоти (вітамін С) як з негайним, так і з пролонгованим вивільненням.

**Пролонговане вивільнення високої дози аскорбінової кислоти має на меті підвищення її ефективності та безпеки.**

**Мета даного дослідження – приготувати таблетки аскорбінової кислоти з пролонгованим вивільненням з використанням методу безперервної грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера та оцінити вплив концентрації ліпиду Precirol ATO 5 і температури грануляції на властивості гранул і таблеток.**

кімнатної до температури 250 °С зі швидкістю нагріву 10 °С/хв у потоці інертного газу – азоту (50 мл/хв) та реєстрували зміну маси зразків як функцію температури.

**Диференціальна скануюча калориметрія** (ДСК; модель Q20 виробництва TA Instruments, США). У відкритих алюмінієвих ємностях, призначених для ДСК,

зразки масою 5 – 10 мг нагрівали від кімнатної до температури 200 або 250 °С зі швидкістю нагріву 10 °С/хв у потоці інертного газу – азоту (40 мл/хв) та реєстрували зміни у тепловому потоці як функцію температури. Отримані дані аналізували за допомогою інтегрованого програмного забезпечення (версія 4.5A; розробник – TA Instruments, США).

**Порошкова рентгенівська дифракція (pXRD;** модель Mini-Flex II виробництва Rigaku Corp., Японія). Зразки аналізували за допомогою рентгенівського дифрактометра із  $\text{CuK}\alpha$ -випромінюванням при 30 кВ та 15 мА в діапазоні кутів ( $2\theta$ ; 2 тета-градус) від 3 до 60 зі швидкістю 2 с/крок.

**Скануюча електронна мікроскопія (SEM).** Зразки досліджували за допомогою скануючого електронного мікроскопа (модель TM3030 виробництва Hitachi High Technologies Corp., Японія) у вакуумі при 15 кВ.

**Грануляція розплавом за допомогою двошнекового екструдера.** Інгредієнти спочатку зважували та змішували (таблиця). Потім фізичну суміш компонентів (30 г) обробляли за допомогою горизонтального настільного двошнекового екструдера з довжиною шнеків 10 мм (пропорція довжини до діаметра шнека –  $L/D=20:1$ ), що обертаються в одному напрямку (модель Microlab виробництва Rondol Tech. Ltd., Франція). Шнеки були оснащені тільки гвинтовими конвеєрними елементами. Після цього суміш компонентів подавали за допомогою інтегрованого дозатора зі швидкістю 1,5 г/хв при швидкості шнеків 120 об/хв за різних температур обробки (див. таблицю).

**Аналіз властивостей гранул.** Розподіл частинок за розміром визначали за допомогою методу просіювання. Плинність отриманих гранул оцінювали за допомогою гравітаційної воронки. Окрім цього, визначали кут відкосу, насипну та утрешню щільність, а також коефіцієнт Хауснера.

**Приготування та тестування таблеток.** Таблетки (з плоскою поверхнею; діаметр 13 мм) виготовляли безпосередньо з отриманих гранул без застосування додаткових інгредієнтів (Precirol ATO 5 також виконує функції лубриканта) під навантаженням 58,8 кН протягом 5 с за допомогою гідравлічного преса та визна-

**Таблиця.** Список рецептур із зазначенням змінних складу (% м/м) та режимів обробки

	Рецептури				
<b>Змінні складу</b>					
Аскорбінова кислота	70	85	70	55	70
Precirol ATO 5	30	15	30	45	30
<b>Змінні обробки</b>					
Температура грануляції, °C	60	65	65	65	70

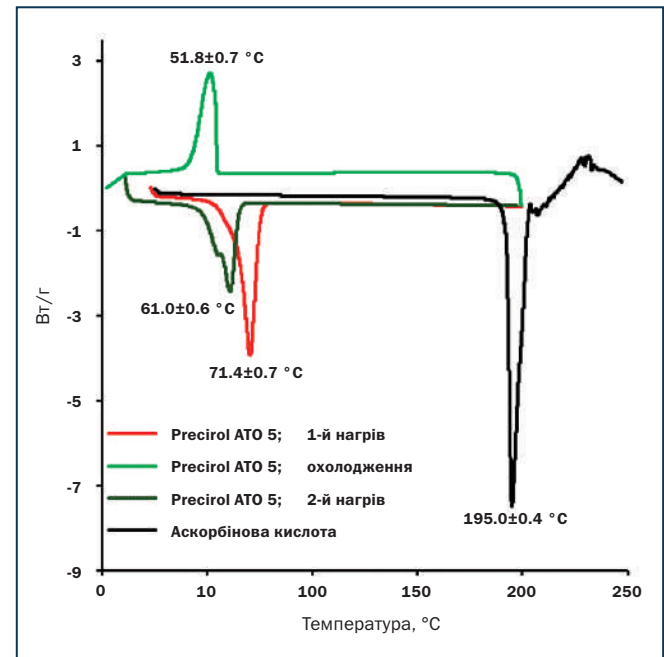


Рис. 1. ДСК профіль аскорбінової кислоти та Precirol ATO 5

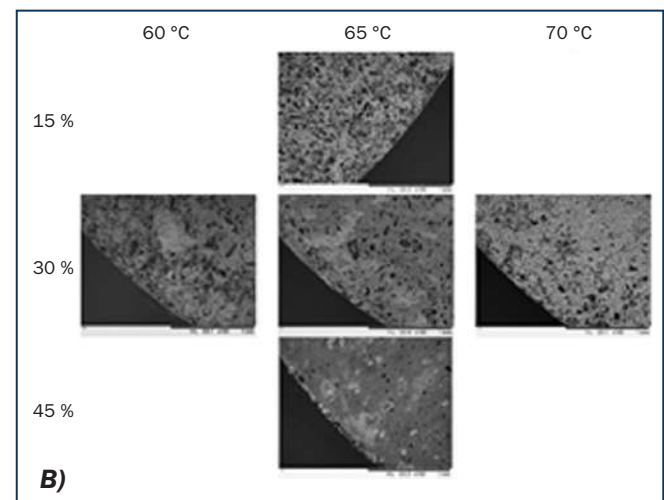
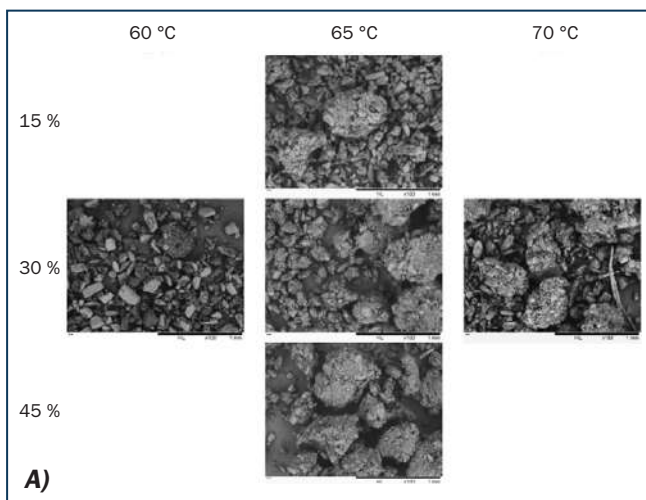


Рис. 2. Вплив концентрації Precirol ATO 5 та температури грануляції на морфологію: **А)** гранул та **В)** поверхні таблеток після 3-годинного тесту на розчинення



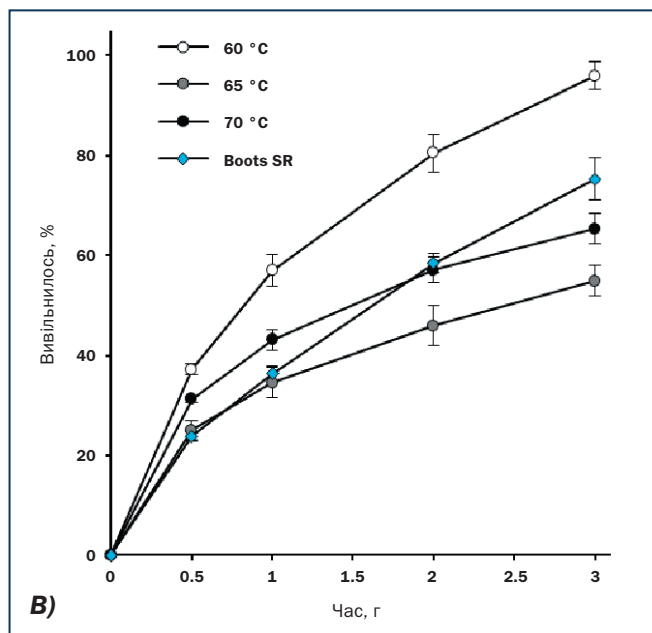
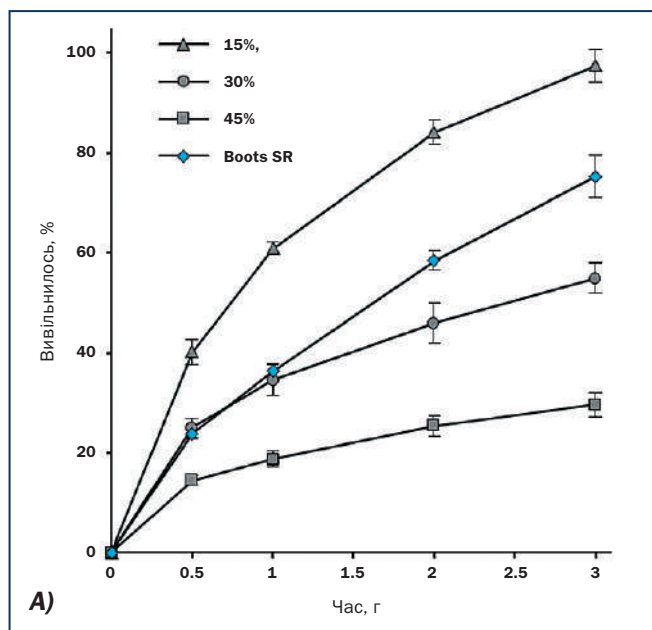


Рис. 3. Вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток як функція від: **А)** концентрації Precirol ATO 5 (за температури грануляції 65 °C) та **В)** температури грануляції (за 30% концентрації Precirol ATO 5)

чали твердість таблеток (модель ТВН 125 виробництва ERWEKA GmbH., Німеччина).

**Тест на розчинення та кількісне визначення.** Тест на розчинення проводили в апараті з лопаттю (USP II) у середовищі 0,1 Н НСІ (рН 1,2) об'ємом 900 мл за температури  $37 \pm 0,5$  °C та швидкості лопаті 50 об/хв (модель DIS 8000; Copley Scientific Ltd, Англія). Через 30 хв, 1, 2 та 3 год відбирали зразок фільтрованої аликвоти об'ємом 1 мл та розводили його за допомогою 0,1 Н НСІ до

об'єму 10 мл. Для кількісного визначення використовували УФ-спектрометр (модель Cary 60 виробництва Agilent Technologies Inc., США) при  $\lambda_{\text{max}}$  244 нм (калібрувальна крива:  $y = 51,051x + 0,012$ ,  $R^2 = 0,9998$ ).

### Результати

Аскорбінова кислота та Precirol ATO 5 із середнім розміром часток ( $D_{50}$ ) 85,9 та 51,8 мкм відповідно згідно з результатами ТГА виявилися термічно стабільними при нагріванні до температури 200 °C. Аскорбінова кислота та Precirol ATO 5 продемонстрували піки плавлення 195,0 та 71,4 °C відповідно після першого циклу нагріву (ДСК; рис. 1). Precirol ATO 5 продемонстрував кристалізацію з піком кристалізації 51,8 °C під час охолодження зразка та зниження температури піка плавлення до 61,0 °C упродовж другого циклу нагріву (ДСК; рис. 1).

Розподіл гранул за розмірами, плинність, кут відкосу, насипна та утрешена щільність, а також коефіцієнт Хауснера для досліджених серій гранул були різними та залежали від складу і температури грануляції (дані не представлені).

Кінетика вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток підвищувалась у міру зниження концентрації Precirol ATO 5 від 45 до 30 та 15% (рис. 3 А). За однакової концентрації Precirol ATO 5 на рівні 30%, але після грануляції при різних температурах кінетика вивільнення аскорбінової кислоти з таблеток підвищувалась у такій послідовності застосованих температур:  $65 < 70 < 60$  °C (рис. 3 В). Ця послідовність узгоджується з пористістю поверхні таблеток, яку спостерігали після 3-годинного тесту на розчинення (рис. 2 В).

### Висновки

Концентрація Precirol ATO 5 та температура грануляції розплавом за допомогою двошнекового екструдера справляли суттєвий вплив на властивості гранул та таблеток. Розмір гранул збільшувався у міру підвищення температури грануляції та концентрації Precirol ATO 5. Кінетика вивільнення аскорбінової кислоти підвищувалась після зниження концентрації матриксутоворювача Precirol ATO 5. Цікаво, що при однакової 30% концентрації Precirol ATO 5 кінетика вивільнення не знижувалася, як і температура грануляції (від 60 до 65 та 70 °C), а була найнижчою після грануляції за температури 65 °C. ■

### Цитувати цей матеріал як:

Mohylyuk V., Ding Y., Andrews GP. Effect of Precirol ATO 5 concentration and twin-screw melt granulation temperature on the ascorbic acid release. 13th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology (PBP). Rotterdam, The Netherlands. 2022. DOI: 10.13140/RG.2.2.11580.31368.