

Влияние силикатирования микрокристаллической целлюлозы на сухое гранулирование



Компактирование или сухое гранулирование, является методом получения таблеток в фармацевтической и пищевой промышленности, продолжающий приобретать все большее значение. Для получения гранул с заданными характеристиками, важно использовать эффективную систему связывающее вещество – наполнитель: способствующую легкому компактированию; получению воспроизводимых результатов дробления и хорошему таблетированию при получении таблеток.

В данном исследовании, нами исследованы: микрокристаллическая целлюлоза (VIVAPUR® 101) и два сорта силикатированной микрокристаллической целлюлозы (PROSOLV® SMCC 50 и PROSOLV® SMCC 50LD), в качестве сухих связывающих веществ при сухом гранулировании.

Исследования показали высокую эффективность перечисленных выше связывающих веществ при сухом гранулировании. Различия характеристик вспомогательных веществ оценивались по способности модификации свойств полученных гранул. Правильный выбор исходной микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) или силикатированной МКЦ (SMCC) зависел от способности получить гранулят с желаемым значением показателей сыпучести, размера частиц, и прессуемости.

Введение

На сегодняшний день, прямое прессование, или таблетирования порошковых смесей без предварительного гранулирования, является предпочтительным методом получения таблеток в фарминдустрии. Однако, существуют лекарственные средства, которые не могут быть получены методом прямого прессования, и до сих пор при их производстве присутствует стадия гранулирования, необходимая для достижения желаемого уровня сыпучести таблеточной массы.

Влажная гранулирование является традиционным методом получения таблеток, она занимает много времени и является довольно затратной процедурой, которая подвергает стрессу активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), воздействуя теплом и влагой. Сухое гранулирование является мощной альтернативой влажному гранулированию. Процесс сухого гранулирования заключается в компактировании порошковой смеси и последующем измельчении брикетов до частиц с нужным размером.

Этот метод продолжает становиться более популярным, потому что не нуждается в воде и, таким образом, не требует стадии сушки. Кроме того, при использовании данного метода легко можно провести масштабирование, так как выход гранулята зависит только от скорости вращения валков. Для получения однородных по размеру гранул гранул, крайне важно использовать высококачественные сухие связывающие вещества с хорошей прессуемостью.

План исследования

Нами оценивались различные вспомогательные вещества на основе МКЦ по их пригодности для метода сухого гранулирования. Они использовались в сочетании с хрупким материалом (дикальцийфосфата дигидрат, EMCOMPRESS®) с целью выявления наилучших результатов применения метода сухого гранулирования.

Для данного исследования нами выбраны следующие вспомогательные вещества: традиционная МКЦ (VIVAPUR® 101) и две марки силикатированной МКЦ (PROSOLV® SMCC 50 и PROSOLV® SMCC 50LD). Все три марки обладают близким значением распределения частиц по размерам, определенным с помощью метода лазерной дифракции. PROSOLV® SMCC 50 использовался в качестве референсного материала, так как анализировалось влияние силикатирования на VIVAPUR® 101 и сравнивались насыпные плотности референсного материала и PROSOLV® SMCC 50LD.

Дикальцийфосфат дигидрат (EMCOMPRESS®) был добавлен в качестве наполнителя с механизмом хрупкой деформации.

Для определения оптимальных условий, компактирование проводили при различном давлении прессования. Из всех полученных компактов были получены таблетки, которые сравнивались по показателю прочность на сжатие.

Материалы и методы

Используемые порошковые смеси состояли на 75% из соединений целлюлозы (МКЦ или СМКЦ) и на 25% из дикальцийфосфата дигидрата. Вещества смешивались

в барабанно-кольцевом смесителе в течение 10 минут. Ингредиенты приведены в таблице 1.

После корректировки давления компактирования, полученные компакты измельчали ситовой мельнице Hosokawa. У полученного гранулята определяли размер частиц и сыпучесть. Полученные таблетки плацебо (400 мг, круглые, плоские с обеих сторон, диаметром 13 мм), содержащие 0,5% в качестве смазывающего вещества стеарилфумарат натрия (PRUV®), оценивались по следующим показателям: прочность на сжатие и распадаемость.

Каждое испытание проводилось по три раза.

Перечень ингредиентов	
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	VIVAPUR® 101
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (СМКЦ)	PROSOLV® SMCC 50
Силикатированная микрокристаллическая целлюлоза (СМКЦ)	PROSOLV® SMCC 50LD
Дикальцийфосфата дигидрат	EMCOMPRESS®
Натрия стеарилфумарат	PRUV®

Таблица 1

Перечень использованного оборудования	
Барабанно-кольцевой смеситель	Engelsmann AG RRM ELTE 650
Гранулятор	Hosokawa Bepex Pharmapaktor 200/50P
Ситовая мельница	Hosokawa A FC 200
Тестер для определения сыпучести	Copley Scientific BEP 2
Насыпная плотность	Engelsmann AG STAV 2003
Распределение частиц по размеру	Malvern Instruments Mastersizer 2000
Сдвиговая ячейка	Dr. Dietmar Schulze RST XS
Таблетпресс	IMA Kilian Pressima 13EU-D
Тестер для определения прочности на сжатие	Erweka TBH 425 TD
Тестер для определения распадаемости	Pharmatest PTZ

Таблица 2

Параметры сухого гранулирования

Валковый пресс оснащен зубчатыми валками, синхронизация вращения которых достигается посредством зубчатых венцов, с рабочими параметрами:

Диаметр валков	200 мм
Ширина захвата	50 мм
Скорость вращения валков	6 об/мин
Сила предварительной нагрузки	9 кН
Скорость вращения шнека	Вариабельна
Давление прессования (номинальные значения)	18 кН, 21 кН, 25 кН, 28 кН, 31 кН

Таблица 3

Результаты

На графике 1 показана зависимость размера частиц (выраженного в виде D50) размолотого компакта, изготовленных из PROSOLV® SMCC 50 от давления прессования.

При увеличении давления средний размер частиц также увеличивается. Даже частицы, полученные при самых низких значениях давления прессования, находились в диапазоне, в котором предположительно будет хорошая сыпучесть.

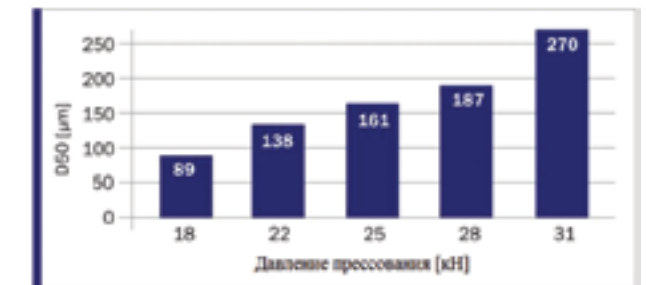


График 1: Зависимость размера частиц компактов PROSOLV® SMCC 50 от давления прессования при сухом гранулировании

Характеристика сыпучести

Характеристики сыпучести	Скорость потока	Угол естественного откоса [°]	Соотношение Хауснера	Сыпучесть соответствует Jenike
Чрезвычайно плохо	Не сыпется	>66	>1,60	<1
Очень плохо	Низкая	56-65	1,46-1,59	1-2
Плохо		46-55	1,35-1,45	2-4
Удовлетворительно		36-45	1,19-1,34	4-10
Хорошо		31-35	1,12-1,18	>10
Очень хорошо	Высокая	25-30	1,00-1,11	

Таблица 4

Сыпучесть веществ, подвергшихся сухому гранулированию, определяли с помощью сдвиговой ячейки Шульце (значение FF1-2С) или по соотношению Хауснера (график 2). Для получения хороших значений показателя сыпучести (FFC) при сухом гранулировании, необходимо наложить давление прессования выше 25 кН. В то же время, все образцы показали хорошую сыпучесть в соответствии с соотношением Хауснера.

Далее, оценивались характеристики таблетирования этих компактов. На графике 3 указаны результаты данного тестирования.



График 2: Зависимость сыпучести компактов PROSOLV® SMCC 50 от давления прессования при сухом гранулировании

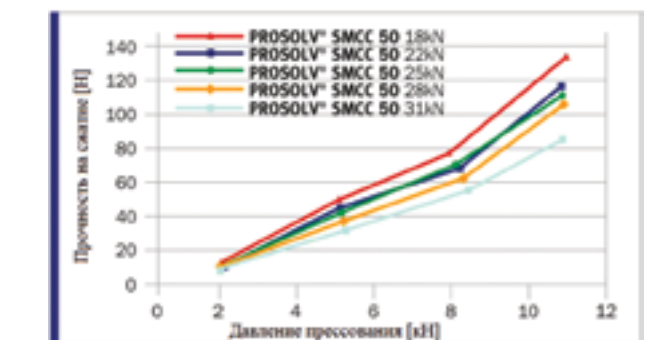


График 3: Прочность на сжатие таблеток, сделанных из компактов PROSOLV® SMCC 50

Твердые таблетки были получены даже при самых низких значениях давления прессования, независимо от величины давления компактирования при сухой грануляции. При более высоких значениях давления прессования, стало очевидно, что на результаты таблетирования повлияло значение давления компактирования во время прессования на валках. Из гранул, полученных при более низком давлении компактирования (18 кН), были получены таблетки с более высоким значением прочности на сжатие, чем у таблеток, предварительное прессование которых проходило при значении давления компактирования равном 31 кН.

Сравнение PROSOLV® SMCC 50, PROSOLV® SMCC 50LD и VIVAPUR® 101

На основании полученных данных для PROSOLV® SMCC 50, проведены соответствующие испытания с PROSOLV® SMCC 50LD и VIVAPUR® 101. В таблице 5 показаны основные характеристики трех порошковых вспомогательных веществ. Для проведения сравнительного анализа нами выбрано давление компактирования 25 кН.

	VIVAPUR® 101	PROSOLV® SMCC 50	PROSOLV® SMCC 50LD
D10 [мкм]	20	25	20
D50 [мкм]	65	75	55
D90 [мкм]	140	150	115
Угол естественного откоса [°]	45	38	35
Насыпная плотность [г/мл]	0,32	0,35	0,29

Таблица 5. Свойства порошков

График 4 показывает, что самые высокие значения среднего размера частиц для размолотых компактов были получены в случае использования PROSOLV® SMCC 50.

PROSOLV® SMCC 50 также показали лучшее значение сыпучести, чем у компактов из VIVAPUR® 101 и PROSOLV® SMCC 50LD (график 5).

Для сравнения, компакты, содержащие PROSOLV® SMCC 50LD, имели большую прочность на сжатие, в среднем на 30% выше (график 6).

Обсуждение

Как известно, рецептура, содержащая материал, при прессовании подвергается преимущественно пластической деформации, а также хрупкие материалы,

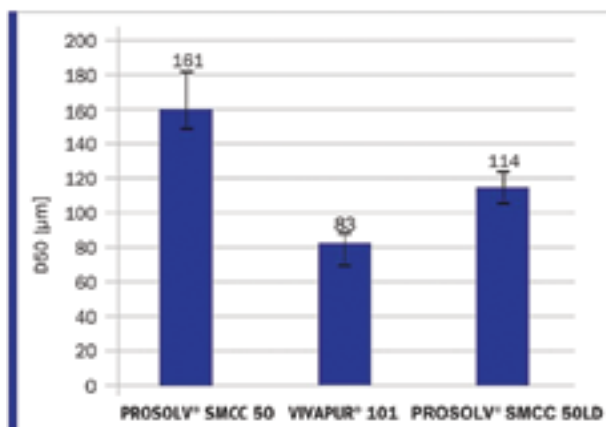


График 4: Зависимость среднего размера частиц размолотых компактов от марки вспомогательного вещества

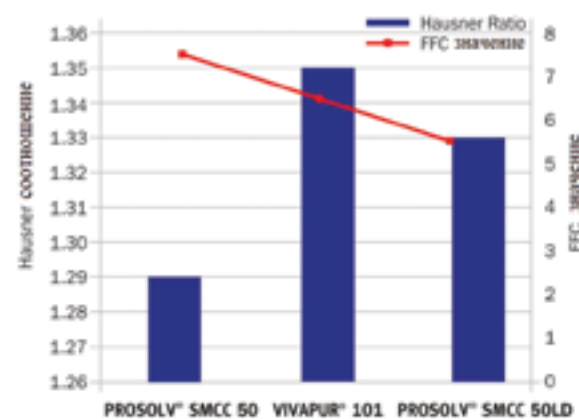


График 5: Сыпучесть компактов, содержащих VIVAPUR® 101, PROSOLV® SMCC 50 или PROSOLV® SMCC 50LD

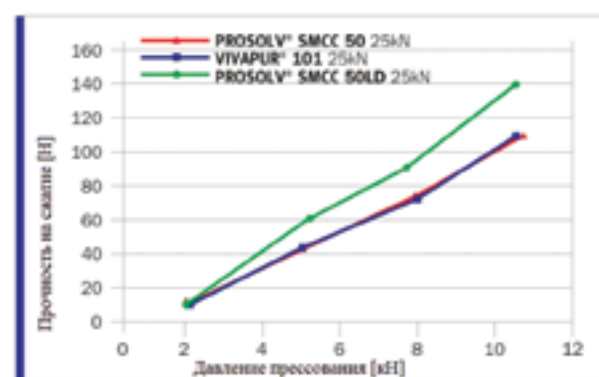


График 6: Прочность на сжатие таблеток, сделанных из компактов VIVAPUR® 101, PROSOLV® SMCC 50 или PROSOLV® SMCC 50LD

позволяет получить компакты с высокой прочностью на сжатие в результате синергического эффекта этих двух различных механизмов деформации. Кроме того, было показано, что размер частиц исходного материала, используемого для сухого гранулирования, оказывает значительное влияние на твердость полученных таблеток. Следовательно, нами были изучены рецептуры, содержащие материалы на основе микрокристаллической целлюлозы, подвергающиеся пластической деформации при прессовании, и хрупкий дигидрат дикальцийфосфата. Для того чтобы избежать ошибок в ходе исследования, возникающих вследствие разных размеров частиц, нами выбраны марки микрокристаллической целлюлозы, имеющие одинаковые размеры частиц. Таким образом, нами определялось влияние силикатирования микрокристаллической целлюлозы, а также влияние разницы насыпной плотности вспомогательных веществ.

В нашем исследовании мы сравнили PROSOLV® SMCC 50 с традиционной МКЦ (VIVAPUR® 101).

PROSOLV® SMCC представляет собой микрокристаллическую целлюлозу, обработанную с коллоидным диоксидом кремния во время процесса производства с целью увеличения площади поверхности частиц.

Таким образом, была доступна большая площадь поверхности для связывания отдельных частиц при их взаимодействии. Большое количество поверхности связывания приводит к получению более твердых компактов. Это было доказано на примере сухого гранулирования СМКЦ ранее, и подтверждено в данном исследовании.

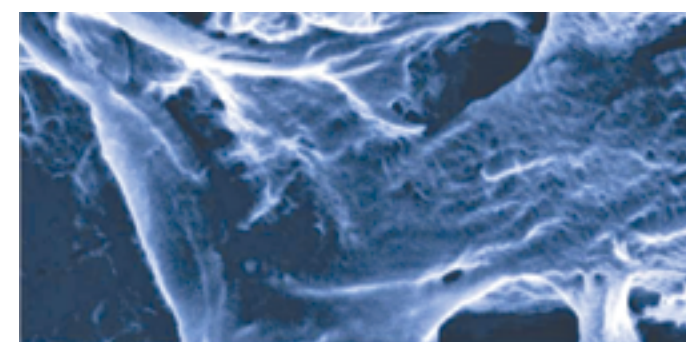


Рисунок 1: Структура поверхности традиционной МКЦ

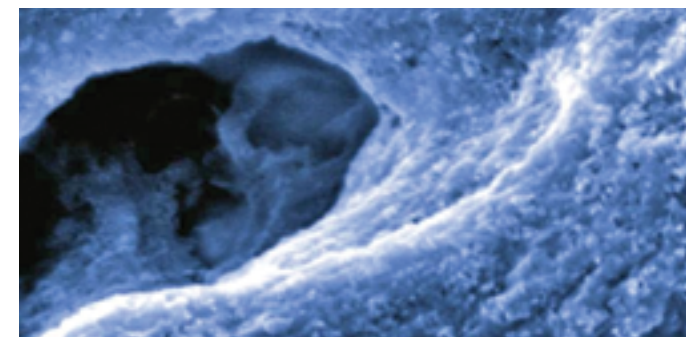


Рисунок 2: Структура поверхности силикатированной МКЦ (PROSOLV® SMCC)

При сравнении прочности таблеток, полученных из компактов VIVAPUR® 101, и таблеток из компактированного PROSOLV® SMCC 50, было выявлено, что прочность таблеток, полученных из СМКЦ, выше, чем у традиционной МКЦ. Следовательно, чем больше площадь поверхности, тем больше прочность таблеток. Более того, компакты, полученные из PROSOLV® SMCC 50 имели больший размер частиц и лучшую сыпучесть, что связано с уникальной структурой силикатированной поверхности частиц.

При сравнении марок PROSOLV® SMCC по показателю насыпная плотность, марка с низкой насыпной плотностью (PROSOLV® SMCC 50LD) имеет размер частиц меньше, чем марки с обычной насыпной плотностью (PROSOLV® SMCC 50). Из-за их маленького размера частиц, сыпучесть гранул PROSOLV® SMCC 50LD снизилась, по сравнению с сыпучестью частиц, полученных из PROSOLV® SMCC 50. В то время как сыпучесть измельченных компактов была лучше у PROSOLV® SMCC 50, прочность таблеток, полученных из PROSOLV® SMCC 50LD была выше, чем у PROSOLV® SMCC 50.

Вывод

Силикатирование МКЦ показало, существенное влияние на прочность и сыпучести компактов, также как и на прочность таблеток из указанных материалов. Таким образом, общей целью при получении таблеток, является максимально высокое значение прочности таблеток, содержащих PROSOLV® SMCC 50LD в комбинации с EMCOMPRESS®. Если оба показателя: скорость потока и твердость таблеток, должны быть оптимизированы, то PROSOLV® SMCC 50 является лучшим выбором.



JRS PHARMA

JRS PHARMA предлагает:

PROSOLV®
Высокофункциональные
вспомогательные вещества

PROSOLV® SMCC
Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

PROSOLV® EASYtab NUTRA
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насыщенное Пальмовое Масло, DATEM

PROSOLV® ODT G2
Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

Связующие

VIVAPUR®, EMCOCEL®, HEWETEN®
Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®
Декстраты

VIVAPHARM® Povidones
Повидоны и Коповидоны

**Функциональные
Наполнители**

ARBOCEL®
Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®
Дикальция Фосфат, Двухосновный Фосфат Кальция, Кальция Фосфат, Трикальция Фосфат

COMPACTROL®
Дигидрат Сульфата Кальция

Носители

VIVAPUR® MCC SPHERES
Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres
Сахарные pellets, без ГМО

Лубриканты

PRUV®
Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®
Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрированное Масло

Дезинтегранты

VIVASTAR®, EXPLOTAB®
Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®
Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®
Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone
Поливинилпирролидон, поперечно сшитый

Загустители + Стабилизаторы

VIVAPUR® MCG
Микрокристаллическая Целлюлоза и Натрия Карбоксиметил Целлюлоза

Добавки Кальция

CALCIUM CARBONATE
Кальция Карбонат

PressCAL®
Композиты для Прямой Прессовки на основе Кальция Карбоната

Покртия

VIVACOAT®
Готовая система пленочного покрытия

VIVAPHARM® HPMC
Гипромеллоза

Технологии

PROSOLV®
Технология совместного производства с АФС

**Биофармацевтический
Сервис**

ProJect
CELONIC
Члены семейства JRS Pharma

JRS PHARMA JRS FAMILY
Excipients • Coatings • Biopharma Services • Technical Services

115280,
ул. Ленинская Слобода,
д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.retttenmaier.ru
www.jrspharma.com