

## ПРИМЕНЕНИЕ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА ДЛЯ ГРАНУЛЯЦИИ ВО ВЗВЕШЕННОМ СЛОЕ

И.С. Ватлин<sup>1,2</sup>, А.А. Дранников<sup>1,2</sup>

Научный руководитель: профессор, д.х.н. М.Е. Трусова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

<sup>2</sup>АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление»,

Россия, г. Новосибирск, ул. Станционная, 80, 630096

E-mail: [Vatlin.i@mail.ru](mailto:Vatlin.i@mail.ru)

## APPLICATION OF $\beta$ -CYCLODEXTRINE FOR FLUIDIZED BED GRANULATION

I.S. Vatlin<sup>1,2</sup>, A.A. Drannikov<sup>1,2</sup>

Scientific Supervisor: Prof., Dr. M.E. Trusova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin Avenue., 30, 634050

<sup>2</sup>JSC "PFK Obnovlenie", Russia, Novosibirsk, Stancionnaya str, 80, 630096

E-mail: [Vatlin.i@mail.ru](mailto:Vatlin.i@mail.ru)

**Abstract.** *In the present study, we investigated cyclodextrine as an excipient for tablet. In the pharmaceutical industry, the particulate ingredients are often granulated to improve their flowability and uniformity. A fluidized bed gas-solid drying is usually followed to remove the moisture that is introduced during the granulation. Fluidized bed granulation is a widely applied wet granulation technique in the pharmaceutical industry, exhibiting some technological advantages compared to the multistage wet granulation methods. Of the three available cyclodextrin forms,  $\beta$ -cyclodextrin is the most commonly used cyclodextrin in pharmaceutical formulations and the best studied cyclodextrin in humans. The possibility of using  $\beta$ -cyclodextrin in the production process of solid dosage forms using the technology of drying in a fluidized bed was confirmed.*

**Введение.** На сегодняшний день химико-фармацевтическая отрасль является одной из наиболее динамично развивающихся отраслей промышленности. Разработка и оптимизация технологий производства лекарственных средств является актуальной задачей [1].

При производстве препаратов в твердой лекарственной форме используются два основных метода: влажное гранулирование и сухое смешивание. Метод влажного гранулирования представляет собой процесс увлажнения смеси при перемешивании, что позволяет получать однородную смесь, состоящую из гранул разного размера, обладающую хорошей сыпучестью и прессуемостью, что выгодно отличает данный метод от сухого смешивания, недостатком которого является сложность получения гомогенной смеси. Дополнительным преимуществом влажного гранулирования является возможность равномерного распределения действующего вещества в случаях, когда концентрация одного из активных компонентов в несколько раз меньше концентрации других [2].

Несмотря на ряд преимуществ, основными недостатками влажного гранулирования является необходимость стадии сушки, что вызывает необходимость использования дополнительных единиц оборудования [3].

Альтернативным способом получения гранул для производства твердой дозированной формы является гранулирование в псевдооживленном слое.

Гранулирование в псевдооживленном слое представляет собой процесс, включающий распыление связующей жидкости на частицы порошка, которые сталкиваются друг с другом и образуют более крупные постоянные агрегаты (гранулы). После распыления расчетного количества увлажнителя, гранулы быстро высушиваются в псевдооживленном слое, образуя за счет продувки смеси нагретым воздухом [4].

Использование гранулирования в псевдооживленном слое обеспечивает следующие преимущества:

1) Позволяет варьировать свойства продукта, такие как размер и форму частиц, путем регулирования технологических параметров;

2) Значительно сокращает (или полностью исключает необходимость) стадию сушки смеси;

3) Позволяет сократить производственные площади практически на 50%.

Параллельно с этим снижается трудоемкость и трудозатраты, так как отпадает ряд ручных производственных операций.

Получаемые смеси отличаются регулярной структурой и высокой насыпной плотностью, что является оптимальным для формирования таблетки [5].

На данный момент становится актуальным использование в качестве наполнителя циклодекстринов, которые представляют собой циклические олигомеры глюкозы, способные образовывать нековалентно связанные комплексы включения (комплексы «хозяин-гость») с лекарственными средствами в растворенном или твердом состоянии [6]. Получаемые комплексы обеспечивают повышенную стабильность действующих веществ и маскирует негативные органолептические свойства, что делает использование циклодекстринов в качестве наполнителя и основного носителя перспективным направлением при разработке лекарств [7].

Сложность процесса грануляции в псевдооживленном слое обусловлена множеством взаимосвязанных переменных, таких как влажность и температура воздуха на входе, скорость распыления увлажнителя, которые влияют на результат грануляции.

**Экспериментальная часть.** Для проведения отработки технологии грануляции во взвешенном слое был использован  $\beta$ -циклодекстрин производства компании Roquette Freres, Франция.

Для сушки в псевдооживленном слое использовали оборудование Glat tGPCG1 Fluid Bed Dryer Granulator (Glatt GmbH, Germany). Определение технологических параметров проводилось на тестере для определения характеристик гранулята Erweka «GT» (GmbH, Germany) и тестере для определения насыпной плотности порошков Erweka «SVM 102» (GmbH, Germany).

Параметры, при которых проводили процесс, включали поток воздуха со скоростью  $100 \text{ м}^3/\text{ч}$ , температура воздуха на входе  $60\text{-}80^\circ\text{C}$  и давление распыления 1-2 бар. Скорость распыления составляла  $40 \pm 2 \text{ г/мин}$ . При проведении эксперимента величина одного из параметров фиксировалась. Масса разовой загрузки составляла 200 г. В качестве увлажнителя использовалась вода очищенная (ФС.2.2.0020.15)

Для решения поставленной задачи были определены технологические характеристики полученных при различных режимах работы аппарата псевдооживленного слоя гранулятов, такие как насыпная плотность и сыпучесть с использованием методов, описанных в Государственной фармакопее XIV издания (ОФС.1.4.2.0016.15).

**Результаты.** В результате проведения экспериментов были получены следующие результаты:

Таблица 1

*Фиксируемый в процессе грануляции параметр и соответствующие ему показатели полученной смеси*

№ п/п	Параметр		Насыпной объем, г/см <sup>3</sup>	Степень сыпучести, с
	Наименование	Значение		
1	Температура входного потока	(60±2) °С	0,520±0,026	25,2±1,2 (хорошая)
2	Температура входного потока	(70±2) °С	0,600±0,030	20,1±1,0 (хорошая)
3	Температура входного потока	(80±2) °С	0,650±0,032	15,8±0,08 (очень хорошая)
4	Давление распыления	(1,0±0,1) бар	0,6100±0,030	20,2±1,0 (хорошая)
5	Давление распыления	(2,0±0,1) бар	0,550±0,027	23,2±1,1 (хорошая)

**Заключение.** Циклодекстрины являются перспективными агентами для получения на их основе лекарственных средств, обладающих повышенной стабильностью, улучшенными органолептическими и технологическими свойствами.

В ходе настоящего исследования подтверждена возможность использования β-циклодекстрина в процессе производства твердых дозированных лекарственных форм с использованием технологии гранулирования в псевдооживленном слое. Определены основные параметры готовой смеси.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ фармацевтического рынка России [Электронный ресурс]: DSM Group. Analytics, - режим доступа к сайту.-URL: <http://www.dsm.ru/analytics/> (дата обращения 02.03.2020).-Текст: электронный.
2. Чуешов В. И. (ред.). Промышленная технология лекарств: Учебник. – МТК-Книга., 2000.
3. Burggraef A. et al. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: a review //European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 2013. – Т. 83., №. 1. – С. 2-15.
4. Dixit R., Puthli S. Fluidization technologies: aerodynamic principles and process engineering // Journal of pharmaceutical sciences. – 2009. – Т. 98., №. 11. – С. 3933-3960.
5. Matero S. et al. Monitoring the wetting phase of fluidized bed granulation process using multi-way methods: The separation of successful from unsuccessful batches //Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems. – 2009. – Т. 96., №. 1. – С. 88-93
6. Adeoye O., Cabral-Marques H. Cyclodextrin nanosystems in oral drug delivery: a mini review // International journal of pharmaceutics. – 2017. – Т. 531. – №. 2. – С. 521-531.; Salústio P. J. et al. Advanced technologies for oral controlled release: cyclodextrins for oral controlled release //AAPS PharmSciTech. – 2011. – Т. 12., №. 4. – С. 1276-1292
7. de Castro A. D. et al. A new approach to the granulation of β-cyclodextrin inclusion complexes //Chemical engineering journal. – 2010. – Т. 164., №. 2-3. – С. 316-321.