

ПРИМЕНЕНИЕ β -ЦИКЛОДЕКСТРИНА ДЛЯ ГРАНУЛЯЦИИ ВО ВЗВЕШЕННОМ СЛОЕ

И.С. Ватлин^{1,2}, А.А. Дранников^{1,2}

Научный руководитель: профессор, д.х.н. М.Е. Трусова¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

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

²АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление»,

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

E-mail: Vatlin.i@mail.ru

APPLICATION OF β -CYCLODEXTRINE FOR FLUIDIZED BED GRANULATION

I.S. Vatlin^{1,2}, A.A. Drannikov^{1,2}

Scientific Supervisor: Prof., Dr. M.E. Trusova¹

¹Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin Avenue., 30, 634050

²JSC "PFK Obnovlenie", Russia, Novosibirsk, Stacionnaya str, 80, 630096

E-mail: 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, β -cyclodextrin is the most commonly used cyclodextrin in pharmaceutical formulations and the best studied cyclodextrin in humans. The possibility of using β -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 β -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 ³ | 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.