

С.Э. Ржеусский, Н.Е. Оробей, М.Ю. Шацева

РАЗРАБОТКА НОВОГО ЛАБОРАТОРНОГО МЕТОДА ВЛАЖНОГО ГРАНУЛИРОВАНИЯ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Статья посвящена разработке нового лабораторного метода влажного гранулирования, позволяющего получить гранулят, наиболее близкий по технологическим показателям к грануляту, изготовленному с помощью промышленного оборудования.

Установлено, что разработанный метод является менее трудоемким и не требует наличия сит с жестким полотном. Метод позволяет экономить до 67% времени и сокращает потери готового продукта с 20,5–36,9% до 15% и менее в зависимости от природы вспомогательных веществ.

Определено, что форма частиц, а также сыпучесть гранулята, полученного с помощью разработанного метода, не отличаются от этих показателей гранулята, приготовленного с помощью заводского оборудования ($p \geq 0,05$).

Ключевые слова: гранулят, фармацевтическая разработка, таблетки.

ВВЕДЕНИЕ

В процессе фармацевтической разработки лекарственных средств часто возникают ситуации, когда промежуточные продукты, полученные на промышленном оборудовании, имеют несколько другие свойства, чем лабораторные образцы. В результате процесс апробации затягивается по времени, увеличивается расход фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, которые необходимо потратить для доведения полупродуктов

или готового лекарственного средства до заданных показателей качества [1].

Среди основных параметров, влияющих на свойства таблеток, полученных с использованием метода предварительного гранулирования, выделяют форму, структуру и размер гранул [2]. Технологические свойства гранулятов являются критическими показателями качества при производстве таблеток [3].

Целью настоящего исследования было разработать новый лабораторный метод влажного гранулирования, позволяющий

получить гранулы с теми же технологическими свойствами, что и на промышленном оборудовании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали вспомогатель-

ные вещества: целлюлозу микрокристаллическую (ГФ РБ, т.3), лактозу моногидрат (ГФ РБ, т.3), крахмал картофельный (ГФ РБ, т.3), колидон К-30 (Ph. Eur.).

Готовили 3 порошковые смеси, различающиеся природой и количеством вспомогательных веществ (таблица 1).

Таблица 1 – Состав модельных смесей для разработки и изучения лабораторного метода влажного гранулирования

Номер модельной смеси	Наполнитель	Связывающее вещество
1	Лактоза моногидрат	5% раствор крахмала
2	Лактоза моногидрат	3% раствор коллоидона К-30
3	Микрокристаллическая целлюлоза	5% раствор крахмала

Для получения гранулята первого типа порошковую смесь помещали в стеклянный стакан вместимостью 1 литр. Порциями вносили раствор связывающего вещества и тщательно перемешивали. Придавали стакану вращательные движения, заставляя порошок двигаться вдоль стенок до формирования гранул. Периодически останавливали процесс, шпателем измельчая крупные частицы. Гранулят сушили в сушильном шкафу при температуре не выше 50°C до остаточной влажности 5–7%, затем просеивали через набор сит. В качестве готового продукта брали фракцию с размером частиц от 2 до 0,28 мм.

Для получения гранулята второго типа крупную фракцию, полученную при производстве гранулята первого типа, слегка дробили в ступке, а затем просеивали. Готовый продукт получали, смешивая раздробленную фракцию с размером частиц от 2 до 0,28 мм с гранулятом первого типа.

Для приготовления гранулята с использованием классического метода порошковую смесь увлажняли раствором связывающего вещества, после чего протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм. Высушивали в сушильном шкафу при температуре не выше 50°C до остаточной влажности 5–7%, затем протирали через сито с диаметром отверстий 1,5 мм. Опудривание проводили в ступке с помощью пластикового совка [4, 5].

Для приготовления гранулята первого типа в промышленных условиях в высокоскоростной смеситель-гранулятор загружали вспомогательные вещества и раствор связывающего вещества. Смесь гранулировали в течение 15 минут. Гранулят сушили при температуре 30-45°C в течение 2

часов, далее просеивали через сито с диаметром отверстий 2,0 мм.

Технологические свойства гранулятов определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь: насыпную плотность и плотность после усадки изучали с помощью мерного цилиндра (2.9.34), сыпучесть измеряли с помощью стеклянной воронки с диаметром выходного отверстия 5,5 мм с виброустройством (2.9.16), ситовой анализ проводили с помощью сит производства фирмы Экрос, Россия, ТУ 3618-001-39436682-98 (2.9.12). Оптическую микроскопию гранулятов проводили с помощью флуоресцентного микроскопа с цифровой камерой LEICA DM 2500 (Германия) при двадцатикратном увеличении (ГФ РБ, 2.9.37) [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате работы был разработан новый лабораторный метод влажного гранулирования. Отличия в технологических схемах предложенного нами и классического методов представлены на рисунках 1 и 2.

Главное отличие методов заключается в том, что уже на стадии ТП-1.1 предложенного нами метода можно получить гранулы, в то время как в классическом методе отдельно происходит процесс получения влажной массы, влажного гранулирования и последующего дробления слипшихся частиц.

Установлено, что предложенный нами метод является менее трудоемким и не требует больших физических усилий, поскольку отсутствует стадия протираания гранулята через сито. По этой же причине метод не требует наличия сит с жестким полотном.

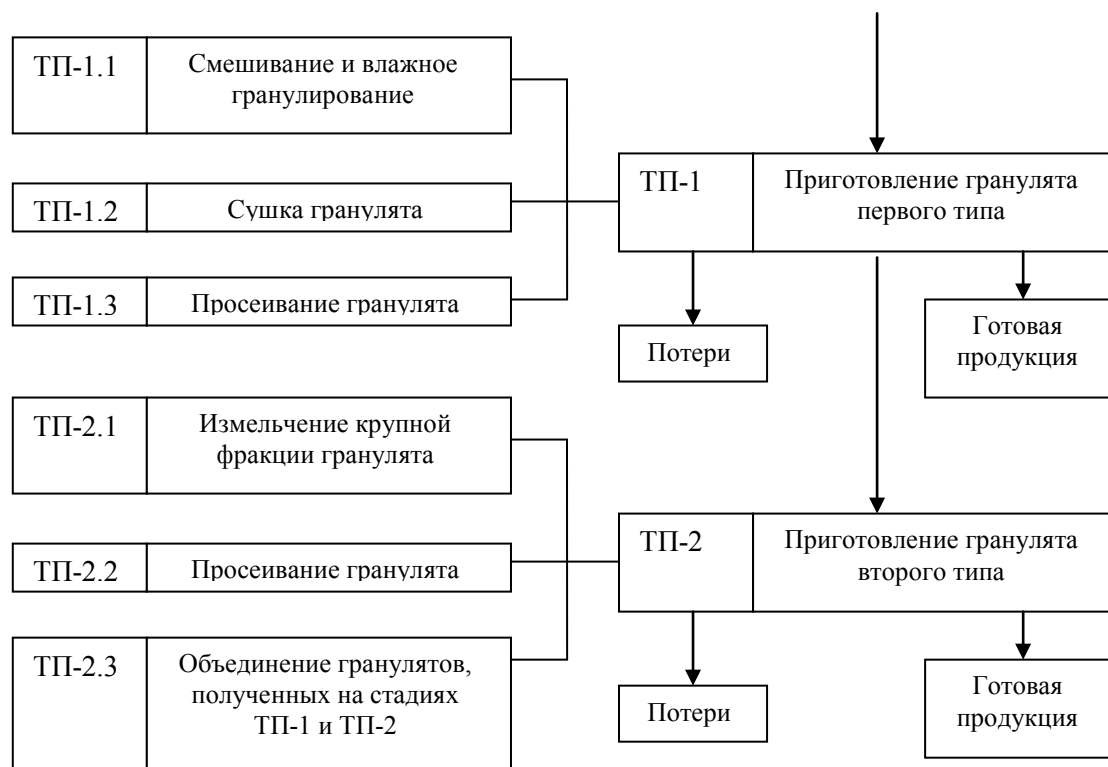


Рисунок 1 – Фрагмент технологической схемы разработанного лабораторного метода влажного гранулирования

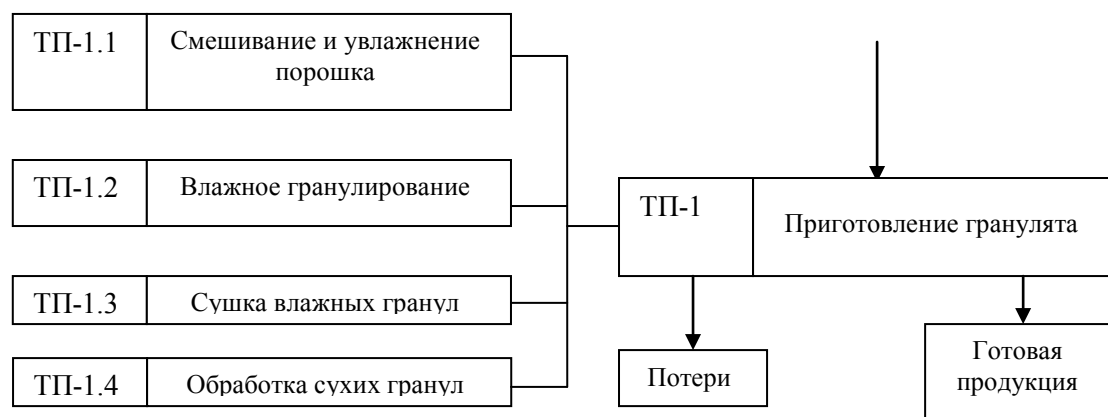


Рисунок 2 – Фрагмент технологической схемы классического метода влажного гранулирования

Форма гранул, полученных с использованием предложенного нами и классического лабораторного методов гранулирования, а также с использованием высокоскоростного смесителя-гранулятора, представлена на рисунке 3.

Показано, что гранулы первого типа имеют шарообразную форму, следовательно, будут отличаться лучшей сыпучестью и насыпной плотностью. Гранулы второго типа могут иметь как шарообразную, так и неправильную форму. Части-

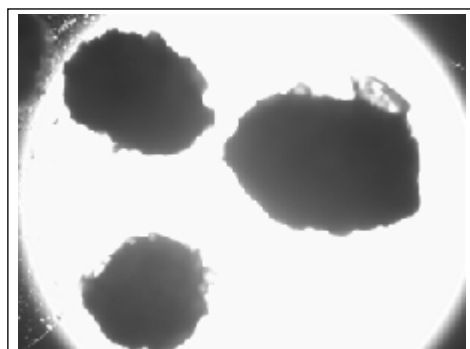
цы, полученные с использованием классического метода, имеют неправильную форму. Установлено, что гранулят, полученный на заводском оборудовании, по внешнему виду наиболее близок к гранулам первого типа.

Фракционный состав гранулятов представлен в таблице 2.

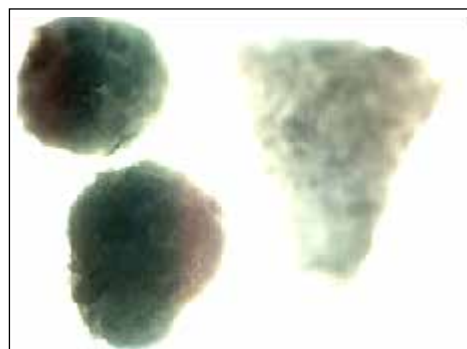
Определено, что выход фракции с размером частиц 2,0–0,4 мм при приготовлении гранулята предложенным нами методом составляет 76,3–83,7% в

зависимости от вида вспомогательных веществ, а при использовании классического метода – 53,8–62,2%. Установлено, что при использовании разработанного метода фракция с размером частиц менее 0,28 мм вместе с потерями не превышает 15%, в то время как при использовании

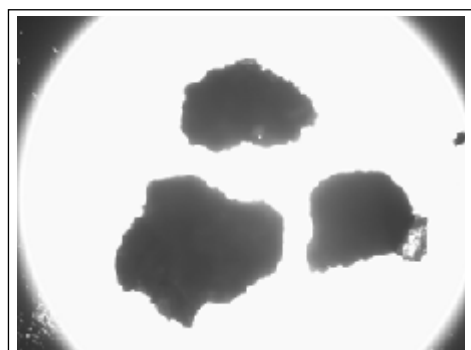
классического метода она составляет 20,5–36,9%. Показано, что при использовании предложенного нами метода можно получить около 63% гранулята, аналогичного по форме и размеру частиц грануляту, приготовленному на промышленном оборудовании.



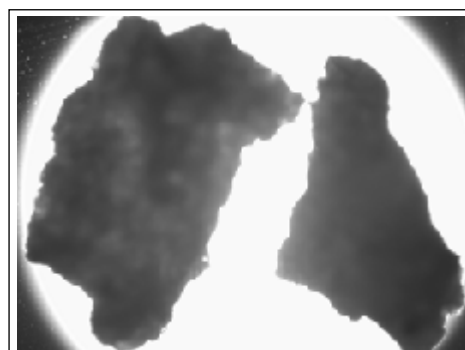
Гранулят а



Гранулят б



Гранулят с



Гранулят d

Рисунок 3 – Форма частиц гранулята первого типа (а), второго типа (б), гранулята, полученного с использованием промышленного оборудования (с) и классического лабораторного метода (д). Увеличение $\times 20$

Таблица 2 – Фракционный состав гранулятов, полученных с помощью различных методов гранулирования (n=5)

Тип гранулята	Распределение частиц по фракциям, %				Потери, %
	Размер гранул, мм				
	>2	2–0,4	0,4–0,28	<0,28	
Состав №1					
1	18,7	63,1	10,7	2,4	5,1
2	0,0	76,3	11,9	6,3	5,5
Классический метод	0,0	53,8	9,3	33,8	3,1
Состав №2					
1	20,5	63,4	8,4	3,1	4,6
2	0,0	77,6	9,3	7,4	5,6
Классический метод	0,0	62,2	17,3	18,2	2,3
Состав №3					
1	18,9	63,2	8,1	4,9	4,9
2	0,0	83,7	10,6	9,0	5,6
Классический метод	0,0	62,0	11,4	25,3	1,3

Результаты изучения технологических свойств полученных гранулятов представлены в таблице 3.

Установлено, что сыпучесть гранулятов 1 и 2 типов, а также гранулята, приготовленного с использованием классического метода, статистически значимо различаются между собой ($p \leq 0,05$). По-

казано, что по этому показателю гранулят, приготовленный на заводском оборудовании, не отличается от гранулята 1 типа ($p = 0,15$).

Результаты хронометража стадий производства гранулята с использованием разработанного и классического методов представлен в таблице 4.

Таблица 3 – Технологические свойства гранулятов, полученных с помощью различных методов грануляции (n=5)

Тип гранулята	Насыпная плотность, Н		Сыпучесть, г/с
	до усадки, V_0 г/мл	после усадки, V_{1250} г/мл	
Состав №1			
1	0,70±0,02	0,81±0,02	24,34±1,10
2	0,69±0,01	0,80±0,02	26,47±1,68
Классический метод	0,70±0,02	0,84±0,03	22,34±1,56
Гранулят промышленного производства	0,69±0,01	0,81±0,02	25,17±0,58
Состав №2			
1	0,58±0,03	0,71±0,03	20,99±1,88
2	0,59±0,02	0,69±0,02	20,41±1,24
Классический метод	0,58±0,02	0,71±0,03	19,34±1,35
Состав №3			
1	0,39±0,01	0,45±0,01	14,11±0,27
2	0,39±0,01	0,45±0,01	12,89±0,53
Классический метод	0,40±0,01	0,46±0,01	10,24±0,18

Таблица 4 – Время выполнения операций при приготовлении гранулята с использованием разработанного и классического лабораторного методов гранулирования (n = 5)

Тип гранулята	Время выполнения операции, с*					Всего
	Смешивание и влажное гранулирование	Просеивание гранулята	Протирание через сито	Измельчение крупной фракции гранулята	Просеивание гранулята	
Состав №1						
1	462,6	49,6	-	-	-	512,2
2	462,6	49,6	-	238,5	42,9	793,6
Классический метод	315,2	-	493,8	-	-	809,0
Состав №2						
1	369,6	51,6	-	-	-	421,2
2	369,6	51,6	-	232,0	43,8	697,0
Классический метод	432,0	-	846,8	-	-	1278,8
Состав №3						
1	772,8	50,4	823,2	-	-	823,2
2	772,8	50,4	-	262,4	44,8	1130,4
Классический метод	441,4	-	795,8	-	-	1237,2

Примечание: * – Хронометраж технологического процесса – 1.2 «сушка» не проводился, поскольку все грануляты сушились в одинаковых условиях, а время операции при этом определяется не выбранным методом грануляции, а условиями сушки.

Показано, что использование разработанного нами метода производства гранулята позволяет сократить затраты времени на 33,5–67,0% при производстве гранулята первого типа и на 1,9–45,5% при производстве гранулята второго типа по сравнению с классическим методом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан новый лабораторный метод влажного гранулирования. Показано, что он является менее трудоемким и не требует наличия сит с жестким полотном. Установлено, что предложенный метод является более экономичным по сравнению с классическим методом (потери фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ составляют менее 15,0% и менее 36,9%, соответственно). Метод позволяет экономить до 67% времени на приготовление. Определено, что форма гранул и сыпучесть гранулята не отличаются от полученного в промышленных условиях ($p \geq 0,05$).

SUMMARY

S.E. Rzheusky, N.E. Arabey, M.Y. Shatsava
DEVELOPMENT OF A NEW
LABORATORY METHOD
OF WET GRANULATION

The article describes the new method of wet granulation which allows to produced granular material similar by technical characteristics (properties) to granular material (granular mass) manufactured at factories.

The above-mentioned method is less labour-intensive and time-consuming. Moreover sieves with tough canvas mesh are not required. This method allows to save up to 67% of time and reduce losses of the ready-made product from 20,5–36,9% to 15 % and less depending on excipient nature.

The research shows that there is no difference between the form of particles and flowability of granular material made with the help of the above-mentioned method and granular material (granular mass) manufactured at fac-

tories ($p \geq 0,05$).

Keywords: granular material (granular mass), pharmaceutical development, tablets.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мешковский, А.П. Фармацевтическая разработка – необходимая предпосылка валидации / А.П. Мешковский // Фармация. – 2008. – №8. – С. 6–11.

2. Могилюк, В. Практические аспекты трансфера технологии производства таблеток: влажная грануляция в псевдооживленном слое / В. Могилюк, Е. Резцов // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – №5. – С. 84–88.

3. Ляпунов, Н.А. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов / Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая // Фармацевтическая отрасль. – 2013. – №1. – С. 79–86.

4. Ржеусский, С.Э. Разработка состава и технологии таблеток натрия алендроната / С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач, А.И. Хоменко // Вестник фармации. – 2008. – №4. – С. 58–63.

5. Грядунова, Г.П. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм / Г.П. Грядунова, Л.М. Козлова, Т.П. Литвинова, под ред. А.И. Тенцовой. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.

6. Государственная фармакопея Республики Беларусь: разработ. на основе Европ. Фармакопеи: в 2-х т. / под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2012. – Т. 1: Общие методы контроля лекарственных средств. – 1220 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 60-14-08,
Ржеусский С.Э.

Поступила 20.11.2013 г.