

ПОЛУЧЕНИЕ ГРАНУЛЯТА ИЗ СУХИХ ЭКСТРАКТОВ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ, ШИПОВНИКА СОБАЧЬЕГО И КУКУРУЗНЫХ РЫЛЕЦ МЕТОДОМ ВЛАГОАКТИВИЗИРОВАННОЙ ГРАНУЛЯЦИИ

Грецкий С.В.¹, Павлова Л.А.¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия (119991, г. Москва, Ул. Трубецкая, д.8), e-mail: sergeymichaels@yahoo.com

В статье описывается процесс получения гранулята из сухих экстрактов родиолы розовой, шиповника собачьего и столбиков с рыльцами кукурузы методом влагоактивизированной грануляции. В ходе эксперимента было выбрано четырнадцать различных по составу вспомогательных веществ, комбинаций смеси сухих экстрактов лекарственного растительного сырья. Затем, исходя из диапазонов рабочих возможностей мешалки и измельчителя гранулятора, было выделено шесть режимов его работы. Для каждой комбинации и на каждой стадии процесса влагоактивизированной грануляции подбирался один из выделенных режимов гранулирования. Полученные грануляты подвергались анализу по показателям технологических свойств (сыпучесть, угол естественного откоса, свободная и предельная насыпные плотности). На основании анализа полученных результатов был выбран гранулят, обладающий наиболее удовлетворительными технологическими характеристиками.

Ключевые слова: влагоактивизированная грануляция, сухие экстракты, комбинированное лекарственное средство.

OBTAINING OF GRANULATED MATERIAL FROM DRIED EXTRACTS OF RHODIOLA ROSEA, DOG-ROSE AND CORNSILK USING MOISTURE ACTIVATED DRY GRANULATION

¹Gretskiy S.V., ¹Pavlova L.A.

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia (119991, Moscow, Trubetskaya street 8), e-mail: sergeymichaels@yahoo.com

In this review the process of obtaining of granulated material from dried extracts of rhodiola rosea, dog-rose and cornsilk by moisture activated dry granulation is described. Fourteen different combinations of herbal raw material mixture with excipients were composed. Then 6 performance regimes were selected according to working capacity of mixer and chopper. After that each performance regime was applied on all stages of moisture activated dry granulation for each combination to determine which one makes mixtures to mix and granulate. Obtained granulations were analysed by processability (flow, angle of natural repose, free and ultimate density). More processable granulation was picked on the basis of analysis results.

Keywords: moisture activated dry granulation, dry extracts, combination product

Грануляцией называют процесс, при котором порошкообразные вещества за счет адгезии формируют более крупные частицы – гранулы. В фармацевтической технологии этот метод используют, в основном, чтобы улучшить технологические свойства (сыпучесть и насыпную плотность) порошков и предупредить такие явления, как расслаивание смешиваемых компонентов. Гранулы могут применяться как отдельная лекарственная форма, либо их смешивают с вспомогательными веществами для получения таблеточной массы или массы для наполнения капсул [2].

Размер гранул варьируется от 0,2 до 4 мм и зависит от количества и интенсивности подачи гранулирующего агента. Помимо размера, гранулы ещё должны иметь сферическую форму, небольшой гранулометрический состав, низкую влажность (1-2 %), удовлетворительные сыпучесть и насыпную плотность [1, 5].

За последнее время, в ходе стремительно развивающегося технологического прогресса фармацевтической технологии (с целью совершенствования качества получаемого продукта и увеличения его выпуска), были разработаны различные методики гранулирования: грануляция распылительным высушиванием, грануляция из расплава, грануляция при помощи вспенивания, паровая грануляция, влагоактивизированная грануляция [4].

Метод влагоактивизированной грануляции, среди перечисленных выше технологических приемов, может использоваться для грануляции вспомогательных веществ и биологически активных соединений различной природы. Этот метод требует небольшого количества гранулирующего агента и не требует последующей термической сушки гранул и их размола. Метод влагоактивизированной грануляции прост в исполнении, является энергосберегающим, сокращает временные затраты на производство [3].

Материалы и методы

Грануляцию проводили на универсальном лабораторном грануляторе модели TMG серии «Mini». Рабочий объем смесителя – от 0,25 л до 0,75 л. Скорости вращения мешалки гранулятора находятся в диапазоне 50-1000 об/мин, скорости вращения измельчителя – 300-3000 об/мин. Подвергаемые грануляции рецептуры представлены в таблице 1.

Таблица 1

Составы гранулируемых смесей

№	Состав смеси	№	Состав смеси
1	Экстракт смесь — 66 % Starlac — 33 % Aeroperl 300 pharma — 1 % Спирт этиловый — 12 мл на 100 г смеси	8	Экстракт смесь — 70 % Крахмал— 21 %) Лактоза моногидрат — 9 % Спирт этиловый — 13 мл на 100 г смеси
2	Экстракт смесь — 64 % Клептоза — 3 % Aeroperl 300 pharma — 1 % Лактоза моногидрат — 32 % Спирт этиловый — 14 мл на 100 г смеси	9	Экстракт смесь — 66 % Крахмал— 26 % Лактоза моногидрат — 7 % Aerosil R-972 — 1 % Спирт этиловый— 8 мл на 100 г смеси
3	Экстракт смесь — 57 % Лактоза — 28 % Aerosil R-972 — 1 % Клептоза — 14 % Спирт этиловый — 10 мл на 100 г смеси	10	Экстракт смесь — 66 % Старлак— 33 % Aeroperl 300 pharma — 1 % Поливинипирролидон 5 % — 11 мл на 100 г смеси
4	Экстракт смесь — 66 % Клептоза — 4 % Aeroperl 300 pharma — 1 % Лактоза — 29 % Спирт этиловый — 11 мл на 100 г смеси	11	Экстракт смесь — 77 % Ликатаб— 15 % Vivapur 101 — 5 % Aeroperl 300 pharma — 3 % Спирт этиловый — 11 мл на 100 г смеси

5	Экстракт смесь — 65 % Клептоза — 2 % Аероpearl 300 pharma — 1 % Лактоза моногидрат — 32 % Спирт этиловый — 12 мл на 100 г смеси	12	Экстракт смесь — 86 % Крахмал — 6 % Лактоза моногидрат — 8 % Спирт этиловый — 14 мл на 100 г смеси
6	Экстракт смесь — 66 % Starlac — 25 % Vivapur 200 — 8 % Aerosil R-972 — 1 % Этанол — 10 мл на 100 г смеси	13	Экстракт смесь — 10 % Манит — 80 % Люкатаб PGS — 10 % Этанол — 13 мл на 100 г смеси
7	Экстракт смесь — 66 % Старлак — 33 % Aerosil R-972 — 1 % Этанол — 16 мл на 100 г смеси	14	Экстракт смесь — 66 % Prosolv smcc — 34 % Этанол — 11 мл на 100 г смеси

Было выбрано 6 режимов гранулирования, при которых обороты мешалки и измельчителя могли быть изменены в большую или меньшую сторону. Характеристики режимов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Описание режимов работы гранулятора TMG серии «Mini»

Наименование режима	Количество оборотов в минуту	
	Мешалка	Измельчитель
Режим 1	100 – 200	300 – 500
Режим 2	300 – 400	700 – 1000
Режим 3	500 – 600	1000 – 1500
Режим 4	800 – 900	2000 – 3000
Режим 5	300 – 500	2000 – 2500
Режим 6	900 – 1000	400 – 600

Поочерёдно гранулировали каждую из 14-ти смесей при всех режимах с целью получения гранулята удовлетворительного качества. По завершении процесса грануляты помещали в вакуумный сушильный шкаф при температуре $30^0 \pm 2^0 \text{C}$ на 3 часа для окончательного распределения влаги в объеме полученного продукта. Затем проводили предварительный анализ полученных гранулятов, изучая их внешний вид, сыпучесть, содержание целевой фракции (частицы размером 0,2 – 4 мм).

Обсуждения и результаты

Первая стадия заключалась в перемешивании всей смеси с целью равномерного смешивания ингредиентов: в смеситель загружали сухие растительные экстракты и вспомогательные вещества, кроме веществ с влагоабсорбирующими свойствами, таких как аэросил и аэроперл, и закрывали крышкой. В течение 3 минут проводили тщательное смешивание ингредиентов. Равномерность перемешивания оценивалась визуально, по равномерности окрашивания смеси (без видимых включений). Выявлено, что на данной стадии оптимальным режимом работы гранулятора является диапазон скоростей вращения

мешалки 300-400 об/мин, а измельчителя 500-600 об/мин. При скоростях вращения мешалки ниже указанной скорости получить равномерно окрашенную смесь удавалось только через 20-25 мин от начала перемешивания. Скорости вращения мешалки и измельчителя выше указанных скоростей приводили к разбрасыванию смеси по поверхности всего реактора, что приводило к значительным потерям.

Вторая стадия являлась стадией агломерации, на которой происходило добавление небольшого количества связующего вещества, в пределах 8-14% от гранулируемой массы. В гранулируемую смесь вводили связывающую жидкость, распыляемую на поверхность гранулята при помощи форсунки прибора. Оптимальным режимом работы гранулятора был выявлен режим при диапазоне вращения мешалки 400-500 об/мин, а измельчителя 700-1000 об/мин. Скорость распыления связующей жидкости составляла 0,05 мл/сек. При скорости вращения мешалки ниже указанной перемешивание гранулируемой смеси не обеспечивало качественное перемешивание и вело к переувлажнению отдельных участков и образованию крупных агломератов. При скоростях вращения выше указанных происходило разбрасывание смеси по поверхности реактора, что приводило к значительным потерям. Третья стадия являлась стадией распределения влаги по всему объему смеси и поглощения излишков влаги влагоабсорбирующими веществами, которые вводили в состав смеси. Оптимальным режимом работы гранулятора был выявлен режим при диапазоне вращения мешалки 400-500 об/мин, а измельчителя 1000-1500 об/мин. При скоростях вращения мешалки ниже указанной скорости не наблюдалось достаточного перемешивания для равномерного распределения влагоабсорбирующих веществ, гранулируемая смесь не была сухой и требовала дополнительной сушки в сушильном шкафу. При скоростях вращения выше указанных происходило разбрасывание смеси по поверхности реактора, что вело к потерям и неравномерному распределению абсорбирующих веществ, кроме того, увеличивалась пылевая фракция.

В результате смеси № 1 и № 3 представляли собой мелкие сухие порошки без видимых гранул, имели белые вкрапления, что говорит об их неудовлетворительной смешиваемости со вспомогательными веществами и расслоении. Составы № 6, 7, и 8 характеризовались хорошей сыпучестью, но состав 6 содержал в себе значительное количество пыли (частиц, проходящих сквозь сито диаметром 0,2 мм) и, наряду с составом № 8, содержал вкрапления белого цвета. Состав № 10, в котором в качестве увлажнителя использовался 5% спиртовой раствор ПВП, образовывал крупные агломераты различной формы, требующие в дальнейшем досушки и измельчения (рис. 1). Составы № 11, 12, 13 содержали большое количество частиц, размер которых менее 0,2 мм.

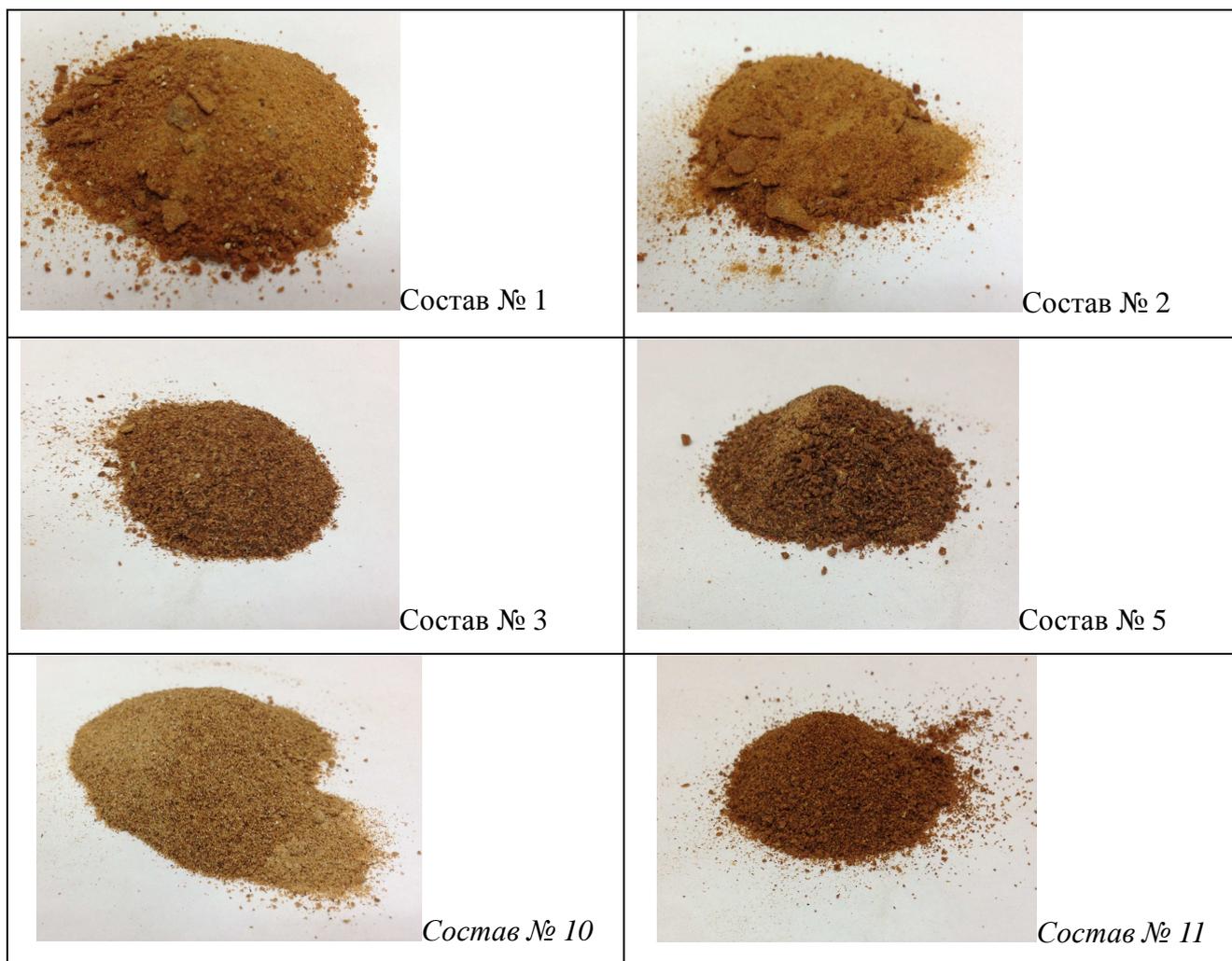


Рис.1. Внешний вид некоторых полученных гранулятов.

Удовлетворительными технологическими свойствами обладали полученные грануляты № 4,5,7, 9, 11,14. Смеси № 2 и 9 были получены на опытном втором режиме. Грануляты № 4 и 5 – в третьем, № 7 – на пятом, № 11 и 14 – на первом режиме. Технологические свойства полученных гранулятов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Технологические показатели гранулятов

№	Сыпучесть, г/с	Угол естественного откоса, град	Свободная насыпная плотность, кг/м ³	Предельная насыпная плотность, кг/м ³	Влажность, %
Смесь экстрактов	0,47±0,02	25±0,02	725±3,10	874±2,41	4,86±
1	2,86±0,02	40±0,02	508±2,24	604±3,14	4,76±
2	2,88±0,02	28±0,03	625±3,23	798±2,40	4,38±
3	2,93±0,03	28±0,04	781±3,43	827±2,14	4,30±
4	3,62±0,04	27±0,01	663±2,42	789±3,32	5,08±
5	5,61±0,02	29±0,04	532±3,20	610±3,13	4,40±
6	3,62±0,03	34±0,03	457±2,10	631±1,50	5,08±
7	3,42±0,02	26±0,04	494±3,01	658±1,22	4,95±
8	3,71±0,02	28±0,01	430±2,10	567±1,12	5,68±
9	3,53±0,03	25±0,02	471±2,10	623±1,20	6,02±
10	4,24±0,04	24±0,02	537±1,34	671±2,34	4,73±
11	4,52±0,04	26±0,01	545±2,21	689±2,15	2,70±
12	2,73±0,02	28±0,02	545±2,50	684±2,20	4,96±
13	3,96±0,02	33±0,01	432±1,33	662±3,21	5,11±
14	3,35±0,03	33±0,01	446±2,20	636±3,43	4,36±

Выводы

Удовлетворительными результатами по всем показателям обладал гранулят с составом № 9. Он представлял собой аморфный порошок коричневатого-оранжевого цвета (таблица 4). Данный гранулят был получен при помощи второго режима: перемешивание смеси осуществляли в диапазоне 300-400 об/мин для мешалки и 500-600 об/мин для измельчителя в течение 3-х минут. Затем добавляли этиловый спирт в количестве 8 мл на 100 г смеси и перемешивали в том же режиме, увеличивая обороты измельчителя до 700-1000 в минуту. Перемешивание в таких условиях вели в течение 7 минут. Затем добавляли Aerosil в качестве влагоабсорбирующего агента и продолжали перемешивание при вышеуказанных условиях в течение 10 минут.

Таблица 4

Внешний вид гранулята

Состав	Внешний вид
Экстракт смесь — 66% Крахмал — 26% Лактоза — 7% Aerosil — 1% Этанол — 8 мл на 100 г смеси	

Список литературы

1. Дзюба В.Ф., Сливкин Д.А., Зубова С.Н., Забнина С.Н., Квасова И.В. Твердые лекарственные формы: учебно-методическое пособие / В.Ф. Дзюба [и др.]; Воронежский государственный университет. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2011. — 125 с.
2. Краснюк И.И., Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. Учебник для студ. сред. проф. учеб. заведений. – М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464 с.
3. Allamneni Y., Allamneni N., Kumar G., Kalekar A., Chary P., Pottori P., Reddy B. Foam Granulation Technology as a New Innovation in Granulation of Pharmaceutical Drugs: An Overview. IJPF. 2012. 2(2). 68-79.
4. Himanshu K., Tarashankar B., Jalaram H., Chirag A. Recent advances in granulation technology. Int. J of Pharm Science Review and Research. 2010. Vol. 5. № 3. P. 48-54.
5. Vipin K., Vikas A., Mahesh K., Manoj G., Pratim K. Mixing and formulation of low dose drugs: underlying problems and solutions. Thai J. Pharm. Sci. 32. 2008. 43-58.

Рецензенты:

Пятигорская Н.В., д.фарм.н., профессор, зав. учебной частью кафедры промышленной фармации фармацевтического факультета, зам. директора по научной работе НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва;

Рудакова И.П., д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории анализа и технологии НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва.