

# Laktoza mielona, granulacja na mokro

Brenntag

*W procesie przygotowania tabletek farmaceutycznych powszechną metodą jest granulacja na mokro laktozy z celulozą mikrokrystaliczną (MCC). Badania przedstawione w tym artykule prezentują wpływ: stosunku zastosowanej ilości laktozy do ilości MCC, wielkości cząstek użytej laktozy i stężenia poliwinylopirolidonu na granule i właściwości otrzymanej tabletki.*

Sztwierdzono, że twardość tabletek wykonanych w procesie granulacji na mokro w dużym stopniu zależy od stosunku ilości laktozy do MCC i wielkości cząstek laktozy. Twardsze tabletki osiągnąć można zmniejszając proporcję MCC i poprzez użycie laktozy o drobniejszych ziarnach. Dla porównania, poziom zawartości PVP miał tylko niewielki wpływ na twardość.

Laktoza jest dwusacharydem uzyskiwanym z serwatki mleka. Może on występować w wielu różnych formach, zależnie od krystalizacji i procesów suszenia. Formy mogą różnić się w zawartości laktozy krystalicznej i amorficznej, ilością  $\alpha$ -laktozy (O- $\beta$ -D-galaktopiranozylo-(1  $\rightarrow$  4) -  $\alpha$ -D-glukopiranoza) i  $\beta$ -laktozy (O- $\beta$ -D - galaktopiranozylo-(1  $\rightarrow$  4) -  $\beta$ -D-glukopiranoza), i ich stopniem uwodnienia. Forma  $\alpha$ -laktozy występuje w po-

staci bezwodnej (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> = 342,3) lub jako monohydrat (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, H<sub>2</sub>O = 360,3), podczas gdy forma  $\beta$ -istnieje tylko w postaci bezwodnej.

Niektóre farmakopee zawierają odrębne monografie dla monohydratu i formy bezwodnej laktozy.

Według Ph.Eur. 5.5 laktoza bezwodna jest to  $\beta$ -laktozą lub mieszaniną  $\alpha$ -laktozy i  $\beta$ -laktozy. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek. Swobodnie, ale powoli rozpuszczalny w wodzie, praktycznie nierozpuszczalny w alkoholu. Natomiast laktozą jednowodną według Ph.Eur. 5.5 jest monohydrat  $\alpha$ -laktozy. Może być modyfikowana co do swoich właściwości fizycznych i może zawierać różne proporcje laktozy amorficznej. Biały lub prawie biały, krystaliczny proszek. Swobodnie, ale powoli rozpuszczalny w wodzie, praktycznie nierozpuszczalny w alkoholu.



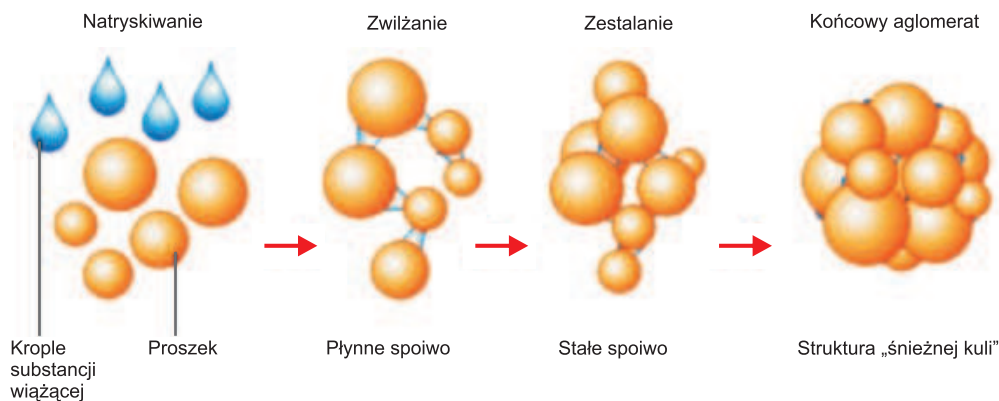
Laktoza jest powszechnie stosowana jako substancja pomocnicza w produkcji farmaceutycznej. W produkcji kapsułek lub tabletek może być stosowana jako rozpuszczalnik, czynnik zwiększający objętość, lub wypełniacz. Także w proszkach (pudrach) jako czynnik zwiększający objętość. Laktoza jest również stosowana jako nośnik dla leków w inhalatorach proszkowych. Różne typy laktoz, w zależności od takich cech jak wielkość cząstek lub sypkość (płynięcie), nadają się do różnych zastosowań. Głównie jako czynnik wypełniający przy produkcji granulatu lub tabletek. Laktoza posiada również właściwości adsorpcyjne i z takich powodów jest wykorzystywana jako nośnik w produkcji inhalatorów. Wbrew ostatnim opiniom laktoza jest nadal ważną substancją pomocniczą przy produkcji tabletek i kapsułek, z szerokim wykorzystaniem w procesie mokrej granulacji nawet w mieszaninie z MCC.

## Proces granulacji na mokro

Najczęściej używanymi substancjami pomocniczymi w granulacji są celuloza mikrokrystaliczna, laktoza i fosforan dwuwapniowy.

### Zasady procesu

Granulacja na mokro jest procesem, w którym mieszaninę proszków aglomeruje się płynnym spoiwem tworząc większe cząstki lub granulki. Te granulki mają zazwyczaj wielkość dystrybucji w zakresie 0,1 - 2 mm, i są głównie wykorzystywane do napełniania kapsułek i kompresji tabletek.



Granulacja na mokro jest zwykle używana do poprawy sypkości (płynięcia), ściśliwości i jednorodności mieszanki wykorzystywanej do wytwarzania stałych postaci dawkowania leku.

### Cząstki proszku:

- Proces klasyczny, tworzenie granulatu z proszku.
- Granulaty otrzymywane na mokro są ogólnie gęstsze i ich cząstki są bardziej mechanicznie stabilne niż cząstki granulatu otrzymywanych w złożu fluidalnym.
- Zaleta produktu. Szybkie tworzenie granulatu.
- Kompaktowa i stabilna struktura. Rozmiary ziarna pomiędzy 0.1mm - 2 mm, nawet 10 mm jest możliwe w zależności od przesiewu.



## Charakterystyka produktu

Granulat otrzymany na mokro

- wolny od pyłu
- dobra sypkość (płynięcie)
- łatwy w dozowaniu
- dobre rozproszenie
- dobra rozpuszczalność
- odpowiedni to robienia tabletek
- kompaktowa struktura
- niska higroskopijność
- wysoka gęstość zasypowa



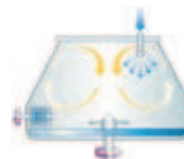
Trzy główne typy procesu mokrej granulacji:

- granulacja niskoobrotowa (mieszalnik planetarny),
- granulacja szybkoobrotowa (mieszalnik z wirnikiem)
- granulacja w złożu fluidalnym (suszarka fluidalna)

Granulacja szybkoobrotowa na mokro w granulatozach pionowych lub z napędem górnym jest klasyczną metodą tworzenia granulatu z proszku. W procesie tym, proszek podawany jest do pojemnika a następnie zwilżany lub spryskiwany ze zmieszonym materiałem w celu zwiększenia siły przylegania (kohezji). Płynem może być woda lub rozpuszczalnik organiczny, w razie potrzeby z substancją wiążącą. W tym samym czasie składniki są razem energicznie mieszane.

W przypadku tego procesu powstają granulaty gęstsze niż w przypadku aglomeracji/granulacji w złożu fluidalnym.

- Wolny od pyłu granulat o wysokiej gęstości.
- Cząsteczki jednolite w kształcie. Wysoka przepustowość.
- Mieszanie/granulacja w możliwie najkrótszym czasie
- Proces ekonomiczny. Niskie zapotrzebowanie na powietrze/gaz.
- Przetwarzanie różnych substancji wyjściowych.



W poniższych badaniach<sup>(1)</sup> opisano, jak formułacja i niektóre czynniki procesowe wpływają na właściwości ziaren i tabletek wykonanych w procesie wysoko ścinającej (zgniatającej) granulacji na mokro.

## Część eksperymentalna

### Granulacja i kompresowanie

**Materiały:** mielona laktoza (Pharmatose 150M, 200M, 350M i 450M, DFE (dawniej DMV International)), celuloza mikrokrystaliczna (MCC) (Pharmacel 101, DFE), poliwinylpiperolidon (PVP) (polyvidone K30, Bufa), sól sodowa glikolanu skrobi (SSG) (Primojel, DFE) i stearynian magnezu (Bufa).

**Granulacja:** Wszystkie granulacje zostały wykonane w skali laboratoryjnej w granulatorze szybkoobrotowym (Formate 4M8, Procept NV, Zelzate, Belgia).

Po 5 minutach mieszania suchej masy (laktoza, MCC i PVP), do mieszalnika w trakcie 8 - 10 minut została dodana woda. Po dodaniu wody, mokry granulat był mieszany dalsze 2 minuty. Granulki były suszone w suszarce fluidalnej (Retsch TG-1, Retsch GmbH, Haan, Niemcy), przesiane przez sito 500 µm za pomocą wstrząsarki do sił (Retsch Vibro, Retsch GmbH, Haan, Niemcy) i następnie przechowane w plastikowych workach.

**Kompresowanie:** Po całkowitym kondycjonowaniu granulek w klimatyzowanej komorze HC2020, Heraeus Instruments, Hanau, Niemcy), na poziomie 30% RH i w 20°C, granulki zostały zmieszane z 0,5% w/w stearynianem magnezu w mieszalniku Turbula (T2C, WA Bachofen AG, Bazylea, Szwajcaria) w ciągu 5 minut przy 90 obr./min. Mieszanki były kompaktowane na oprzyrządowanej obrotowej tabletkarce (RLE AM 15, Kilian & Co GmbH, Kolonia, Niemcy), przy sile nacisku 10, 15 i 20 kN, dla określonej masy 250 mg (± 3 mg). Tabletki były przechowywane w pojemnikach nie przepuszczających powietrza.

### Test granulek i tabletek

**Testowanie granulek:** gęstość nasypową wyrażoną w g/l, zmierzono poprzez zważenie granulek z cylindra o objętości 250 ml.

**Testowanie tabletek:** Twardość i rozmiary tabletek oznaczono 24 godziny po kompresji z wykorzystaniem testera twardości Erweka (TBH 300 MD, Erweka GmbH, Heusenstamm, Niemcy). Dla każdej partii było testowane 10 tabletek.

Czasy dezintegracji zostały ustalone przy użyciu testera dezintegracji Erweka (WH-3). Testowano sześć tabletek (bez użycia dysków).

Wytrzymałość mechaniczną (ścieralność) oznaczono poprzez pobranie próby odpowiadającej 6,5 grama z całości tabletek, przy użyciu friabilatora Erweka (TA-UZ), eksploatowanego zgodnie z procedurą USP.

## Wyniki i omówienie

Wyniki i ich omówienie podzielono na cztery oddzielne części:

- Wpływ stosunku ilościowego laktozy/MCC na właściwości granulki i tabletki.
- Wpływ wielkości cząstek mielonej laktozy na właściwości granulki i tabletki.
- Wpływ ilości substancji wiążącej na właściwości granulki i tabletki.

### Wpływ stosunku ilościowego laktozy/MCC

Celuloza mikrokrystaliczna jest często używana w połączeniu z laktozą w procesach granulacji na mokro. Laktoza kompresuje głównie poprzez kruszenie (pęknięcia, łamliwość), podczas gdy MCC wykazuje właściwości plastycznego odkształcenia. Stosunek tych dwóch wypełniaczy może wpływać na właściwości tabletki, w przedstawionych eksperymentach badano proporcje zawartości MCC w zakresie 0-50% całkowitej masy granulacji, tak jak to przedstawiono w tabeli 1.

Składnik	% w/w
Pharmatose 200M	48-98
Pharmacel 101	0-50
Polyvidone K30	2

**Tab. 1.**

Skład granulat do badania stosunku laktoza/MCC

W tych partiach ilość wody użytej do granulacji stanowiła 0,83 ilości MCC, z wyjątkiem 0% zawartości MCC (dodano 4% wody).

MCC (%)	Gęstość (g/l)	Wytrzymałość (N)*	Ścieralność (%)*
0	570	109	0,12
5	505	103	0,14
10	497	103	0,12
15	485	96	0,12
20	477	88	0,13
30	616	63	0,12
40	618	66	0,10
50	655	35	0,29

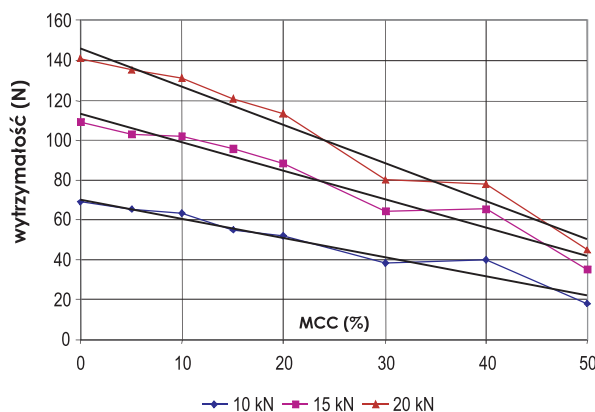
**Tab. 2.**

Wpływ zawartości % MCC na gęstość nasypową i właściwości tabletki.

\* przy sile nacisku 15 kN

Jak przedstawiono powyżej i na rys. 1, wytrzymałość tabletek zmniejsza się wraz ze wzrostem zawartości MCC. Powyżej 20% zawartości MCC również gwałtownie wzrasta gęstość granulat.

Wiadomo że, granulacja na mokro z MCC prowadzi do zagęszczenia granulat i utraty jego zdolności do homogenizacji(2), uważa się że ten mechanizm jest również odpowiedzialny, za obserwowane zmiany w wytrzymałości mechanicznej, gdy MCC jest granulowana z laktozą. W celu sprawdzenia tej teorii, granulat zostały przygotowane zgodnie ze składem przedstawionym w tabeli 3, ale z wykorzystaniem różnych ilości wody (28%, 56% i 83% w stosunku do ilości MCC). Granulki zostały zmieszane z 2% solą sodową glikolanu skrobi(Primojel)(3-6), w uzupełnieniu do 0,5% stearynianu magnezu dodanego przed kompresowaniem.



**Rys. 1.**  
Wpływ stosunku zawartości laktozy/MCC na profil kompresji.

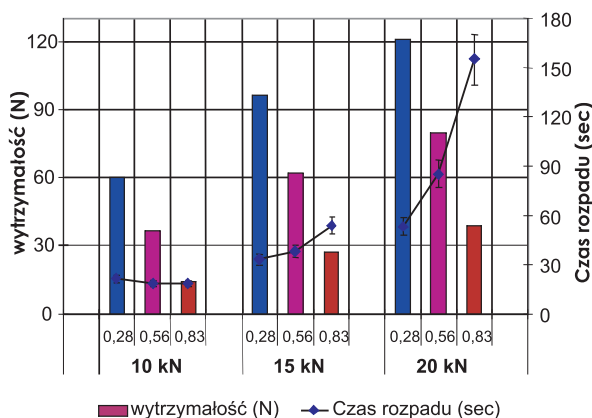
Składnik	% w/w
Pharmatose 200M	68
Pharmacel 101	30
Polyvidone K30	2

**Tab. 3.**  
Skład granulatu do badań wpływu ilości dodanej wody

Wyniki w tabeli 4 i rys. 2 wskazują że, zmniejszenie ilości wody dodawanej do granulatu, powoduje zmniejszenie gęstości ziaren i wzrost wytrzymałości (twardości) tabletek, co jest zgodne z proponowanym wyjaśnieniem. Czas dezintegracji tabletki (siła nacisku 15 i 20kN) wzrasta wraz ze wzrostem ilości dodawanej wody, jako konsekwencja zwiększonej gęstości ziarna.

Woda	Gęstość (g/l)	Wytrzymałość (N)*	Czas rozpadu (sec)*
28%	510	96	33
56%	586	62	38
83%	682	27	54

**Tab. 4.**  
Wpływ ilości substancji wiążącej na gęstość nasypową granulatu i właściwości tabletki.  
\* przy sile nacisku 15 kN



**Rys. 2.**  
Wpływ ilości wody (dodanej do mieszanki z 30%MCC) na kompresję i czas rozpadu tabletki

### Wpływ wielkości cząstek laktozy

Z opublikowanych danych<sup>[7]</sup> wynika, że wytrzymałość tabletek laktozy wzrasta ze spadkiem wielkości kryształów laktozy.

Cztery partie mielonej laktozy wykorzystane w badaniach mają różny rozkład wielkości cząstek, został on podany w tabeli 5.

Pharmatose	D <sub>10</sub> (µm)	D <sub>50</sub> (µm)	D <sub>90</sub> (µm)
150M	4.6	54	159
200M	3.4	35	108
350M	2.9	28	79
450M	2.7	21	49

**Tab. 5.**  
Rozkład wielkości cząstek badanej laktozy z wykorzystaniem laserowej dyfrakcji suchego proszku przy 3.0 bar

Przed wszystkim, w celu zbadania wpływu wielkości cząstek laktozy na właściwości granulatu i tabletki, użyto skład granulatu zawierający jedynie 10%MCC tak jak to przedstawiono w tabeli 6.

Składnik	% w/w
Pharmatose	88
Pharmacel 101	10
Polyvidone K30	2

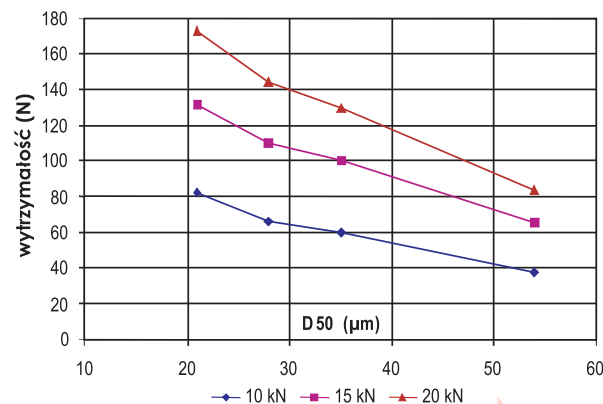
**Tab. 6.**  
Skład granulatu do zbadania wpływu wielkości cząstek laktozy.

W tych partiach ilość wody użytej do granulacji stanowiła 0,86 ilości użytej MCC.

Wyniki przedstawiono w tabeli 7 i rys. 3.

Pharmatose	gęstość (g/l)	wytrzymałość (N)*	ścieralność (%)*
150M	563	65	0,15
200M	538	101	0,13
350M	545	110	0,14
450M	517	132	0,13

**Tab. 7.**  
Wpływ rozkładu wielkości cząstek laktozy na gęstość nasypową i właściwości tabletki.  
\* przy sile nacisku 15 kN



**Rys. 3.**  
Wpływ wielkości cząstek laktozy na kompresję granulatu.

Wielkość cząstek laktozy nie ma znaczącego wpływu na gęstość ziaren granulatu, ale za to wpływa zasadniczo na wytrzymałość tabletki. Oddziaływanie wielkości cząstek laktozy na wytrzymałość może wyjaśnić fakt, że mniejsze kryształy mają większy obszar powierzchni do wiązania się w tabletkach<sup>(8)</sup>.

#### Wpływ ilości substancji wiążącej na zdolność kompresji

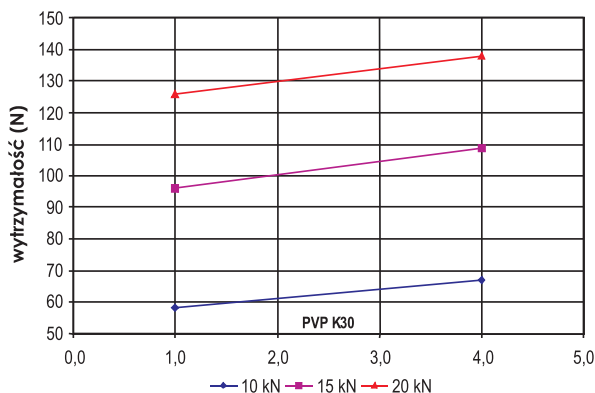
Substancja wiążąca taka jak polyvidone K30 jest zazwyczaj dodawana w stężeniu 2-5%<sup>(9)</sup>. Tabela 8 pokazuje składy granulatów wykorzystane do badania wpływu zawartości substancji wiążącej.

Składnik (%w/w)	1	2	3	4
Pharmatose 200M	89	86	69	66
Pharmacel 101	10	10	30	30
PVP K30	1	4	1	4
Woda	10	10	27	27

**Tab. 8.**

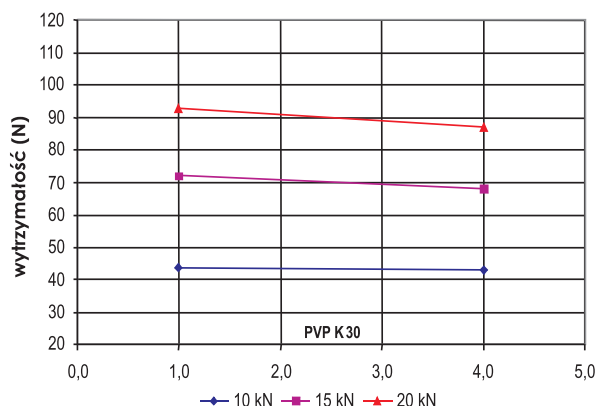
Skład granulatów do badania wpływu zawartości substancji wiążącej

Rys. 4 i 5 pokazują wpływ stężenia PVP na granulat z zawartością 10% i 30% MCC.



**Rys. 4.**

Wpływ procentowej zawartości PVP na kompresję tabletek laktoza/MCC (10% MCC).



**Rys. 5.**

Wpływ procentowej zawartości PVP na kompresję tabletek laktoza/MCC (30% MCC).

W granulacie z 10% zawartością MCC, zwiększenie ilości PVP z 1% do 4% ma niewielki pozytywny wpływ na wytrzymałość tabletki, ale efekt ten nie jest już tak oczywisty, dla granulatu z 30% zawartością MCC.

Dane te są również ogólnie zgodne rys. 1, gdzie pokazano, że większa ilość MCC otrzymanie powoduje otrzymanie tabletek o niższej wytrzymałości.

#### Wnioski

W oparciu o przedstawione tutaj dane, wytrzymałość tabletek otrzymanych w szybkoobrotowej granulacji na mokro, najbardziej zależy od proporcji użytych ilości laktozy i MCC oraz od wielkości cząstek laktozy. Twardsze tabletki są uzyskiwano przez zmniejszenie ilości MCC i przez zastosowanie drobniej mielonej laktozy. W porównaniu do tych obserwacji zawartość użytej substancji wiążącej, PVP K30 miała niewielki wpływ na wytrzymałość mechaniczną tabletki.

#### Literatura

- K. Kussendrager, J. Langridge, (Nörten Hardenberg), B. Walsma, (Veghel) own research and information DMV-Fonterra Excipients,
- S Westermarck, AM Juppo, L Kervinen and J Yliruusi, Microcrystalline cellulose and its microstructure in pharmaceutical processing, Eur. J. Pharm. Biopharm., 1999, 48(3), 199 – 206.
- E Schotten and GS Leonard, Effect of intragranular and extragranular disintegrating agents on particle size of disintegrated tablets, J. Pharm. Sci., 1993, 82, 1170 – 1174.
- HV van Kamp, GK Bolhuis and CF Lerk, Improvement by superdisintegrants of the properties of tablets containing lactose, prepared by wet granulation, Pharm. Weekbl. Sci. Ed., 1983, 5, 165 – 171.
- MS Gordon, B Chatterjee and ZT Chowhan, Effect of mode of addition of croscarmellose sodium incorporation on tablet dissolution and friability, J. Pharm. Sci., 1990, 79, 43 – 47.
- I Khattab, A Menon nad A Sakr, Effect of mode of incorporation of disintegrants on the characteristics of fluid bed wet granulated tablets, J. Pharm. Pharmacol, 1993, 45, 687 – 691.
- JT Fell, and JM Newton, Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose, J. Pharm. Sci., 1971, 12, 1866-1869.
- AH De Boer, H Vromans, CF Lerk, GK Bolhuis, KD Kussendrager, and H Bosch, Studies on tableting properties of lactose III. The consolidation behaviour of sieve fractions of crystalline  $\alpha$ -lactose monohydrate, Pharm. Weekbl. Sci. Ed., 1986, 8, 145-150.
- V Bühler, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, 6th edition, BASF, 2001, 73.