

# Сравнение свойств привитого сополимера ПВА-ПЭГ и различных марок ПВП при влажной грануляции в псевдооживленном слое применяя различную температуру входящего воздуха

T. Agnese<sup>1</sup>,  
T. Cech<sup>1</sup>,  
V. Geiselhart<sup>2</sup>,  
E. Wagner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Европейская фармацевтическая лаборатория;

<sup>2</sup>«Фармацевтические ингредиенты & Сервисы» Европа, BASF SE, Людвигсхафен, 67056, Германия  
thorsten.cech@basf.com



Таблица 1. Схема испытаний	
Размер партии	1,150 г
Количество входящего воздуха	85 – 110 м <sup>3</sup> /час
Температура воздуха на входе	50, 60, 70 °С
Время процесса	45 мин
Скорость распыления	21 г/мин

$$\sigma = \frac{2 \cdot F_c}{\pi \cdot h \cdot d}$$

Рис. 1.

$\sigma$ : предел прочности [N/mm<sup>2</sup>];  
 $F_c$ : сила сжатия [N];  
 $h$ : высота таблетки [mm];  
 $d$ : диаметр [mm]

## Введение

Привитой сополимер ПВА-ПЭГ первоначально предназначался для рецептур пленочных покрытий немедленного высвобождения. Однако он также проявил отличные свойства связующего вещества при влажной грануляции. Так как этот синтетический полимер не содержит свободных пероксидов, его можно рассматривать в качестве связующего для активных субстанций, подверженных окислению [1].

Чтобы оценить свойства ПВА-ПЭГ для влажной грануляции, результаты сравнивались с поливинилпирролидоном (ПВП), который можно рассматривать как стандартный связующий компонент. Известны различные виды ПВП, отличающиеся молекулярной массой, вязкостью и К-значением. Типичными связующими для влажной грануляции являются ПВП К25, К30 и К90. Было установлено, что большинство свойств К25 и К30 практически одинаковы, тогда как связывающие свойства и вязкость водного раствора К90 значительно отличаются [2].

Целью данной работы было сравнение связующих свойств привитого сополимера ПВА-ПЭГ с ПВП: К25 и К90 с использованием технологии гранулирования в псевдооживленном слое.

## Материалы и методы

### Материалы

Различные ПВП К25 (Коллидон® К25), К90 (Коллидон® К90F) и ПВА-ПЭГ привитой сополимер (Колликут® IR) тестировали в качестве связующих веществ для влажной грануляции. Все три продукта производятся BASF SE, Людвигсхафен, Германия. В качестве наполнителя использовалась лактоза для влажной грануляции (GranuLac® 200, Molkerei Meggle GmbH & KG, Wasserburg, Германия).

## Методы

Процесс грануляции проводили в соответствии со схемой, представленной в таблице 1.

Связующие вещества применялись в виде водных растворов с такой концентрацией, при которой содержание полимера в полученных гранулах составляло 5,0 %. Распределение по размерам частиц и хрупкость определялись для всех гранул. Далее их прессовали в таблетки с применением силы сжатия 15 кН.

### Вязкость

Для проведения реологического исследования динамической вязкости использовали Thermo Scientific HAAKE RotoVisco 1 ротационный реометр (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Германия) с жидким температурным контролем измерения геометрии концентрических цилиндров.

### Гранулирование

Для гранулирования в псевдооживленном слое использовали гранулятор GPCG 3 (Glatt GmbH, Binzen, Германия) с вмонтированным пятилитровым контейнером и верхней распылительной форсункой (D = 0,8 мм).

### Распределение частиц по размерам

Испытание проводили с помощью сита Retsch AS 200 (Retsch GmbH, Naap, Германия) с использованием диапазона отверстий 38 – 500 мкм (согласно Европейской Фармакопее). Полученные гранулы разделяли на три партии по размерам частиц: крупные (> 355 мкм), средние (125 – 355 мкм) и мелкие (< 125 мкм).

### Хрупкость

Сито с воздушной струей LPS 200 (RHEWUM GmbH, Remscheid, Германия), снабженное отверстиями 125 мкм, использовали для опреде-

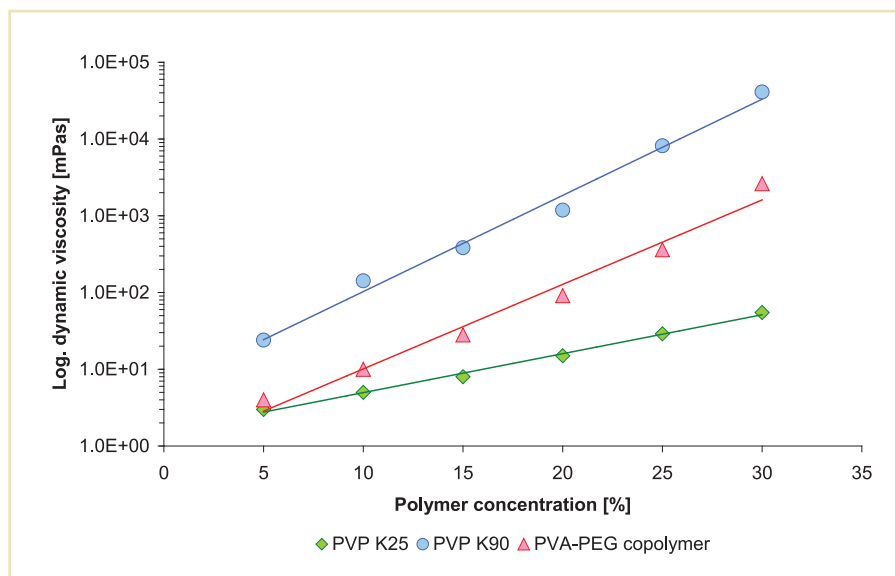


Рис. 2. Зависимость динамической вязкости водного раствора полимера от значений концентрации полимера

ления остаточных мелких частиц (оставшихся неагломерированных) и хрупкости гранул [3].

#### Таблетирование

Одноштамповый пресс XP 1 (Korsch GmbH, Берлин, Германия), оснащенный набором плоских пуансонов (диаметром 8 мм), был использован для таблетирования.

#### Предел прочности

Силу сжатия таблеток определяли с использованием мульти-тестера НТ-ТМВ-СІ-12 FS (Kraemer Elektronik GmbH, Дармштадт, Германия). Основываясь на этих результатах, предел прочности был вычислен по формуле, приведенной на рис. 1.

#### Результаты и обсуждение

**Вязкость раствора полимера играет решающую роль в процессе влажного гранулирования, проводимого в грануляторе в псевдооживленном слое. Раствор полимера пропускают через форсунки (в данном случае использовали верхнее распыление), его реологические свойства сильно влияют на характеристики распыления (такие как размер капель и угол распыления), максимальная скорость распыления вполне применима. Водные растворы полимера демонстрировали типичную зависимость**

динамической вязкости от содержания полимера (рис. 2). Вследствие различий в молекулярной массе ПВП К90 имел значительно более высокую вязкость, чем ПВП К25. ПВА-ПЭГ показал значение между указанными видами ПВП.

Внешний вид полученных гранул был одинаковым для различных связующих (рис. 3 – рис. 5).

Прочность агломератов является важной характеристикой продукта. По сравнению с грануляцией с большим усилием сдвига отвердевание в процессе гранулирования в псевдооживленном слое не происходит. Таким образом, первостепенное значение имеют такие аспекты вязкости, как размеры капель и скорость сушки. Чем больше влаги присутствует на поверхности частиц, тем выше вероятность того, что во время столкновения произойдет их агломерация.

Полимеры, такие как ПВП К90, с высоким молекулярным весом имеют высокую вязкость и хорошие связующие свойства раствора. С другой стороны, растворы полимеров с низкой вязкостью образуют слабые агломераты, содержащие большое количество мелких частиц. Полученные результаты характеристики агломератов подтверждают этот вывод (рис. 6).

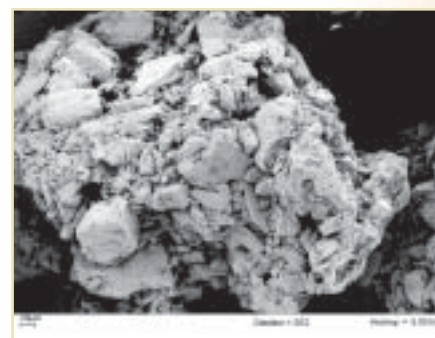


Рис. 3. СЭМ изображение агломерата лактозы (произведенный при температуре воздуха на входе 60 °C), ПВП К25 использовался в качестве связующего



Рис. 4. СЭМ изображение агломерата лактозы (произведенный при температуре воздуха на входе 60 °C), ПВП К90 использовался в качестве связующего

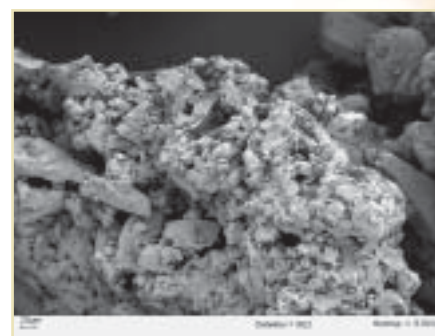


Рис. 5. СЭМ изображение агломерата лактозы (произведенный при температуре воздуха на входе 60 °C), ПВА-ПЭГ использовался в качестве связующего

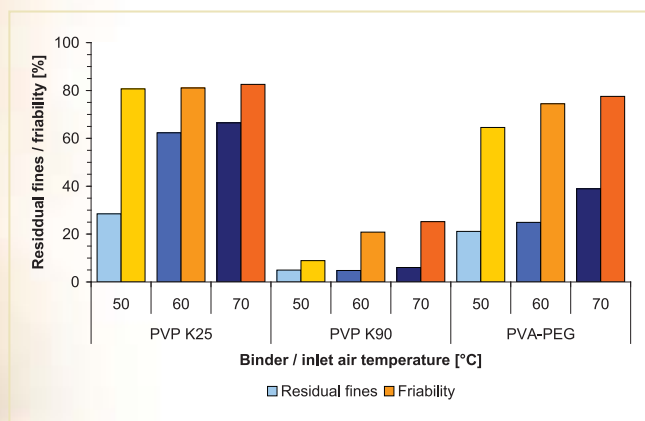


Рис. 6. Количество мелких и хрупких частиц через 3 минуты после тестирования в зависимости от температуры входящего воздуха и типа связующего

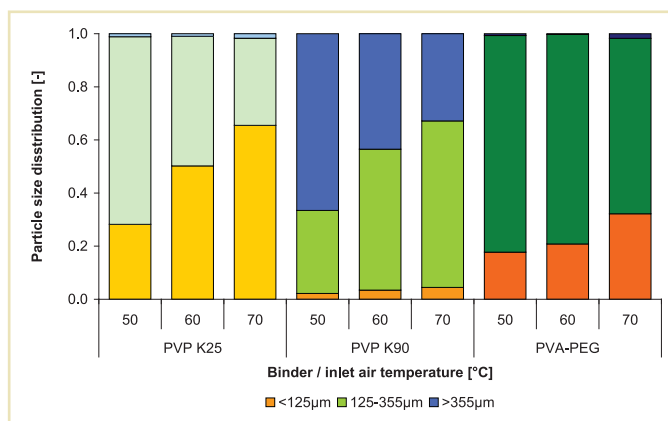


Рис. 7. Распределение частиц по размерам в зависимости от температуры входящего воздуха и типа связующего

## Ссылки

- [1] Kolter K.; Binding properties of the new polymer Kollicoat® IR; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 10 – 14, 2002; Toronto, Canada
- [2] Bühler V.; Kollidon® Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; 9th edition; 2008; BASF SE, Ludwigshafen, Germany
- [3] Agnese T., Mittwollen J.-P., Kolter K., Herting M. G.; An Innovative Method to Determine the Strength of Granules; AAPS Annual Meeting and Exposition; Nov. 16 – 20, 2008; Atlanta, Georgia, U.S.A.

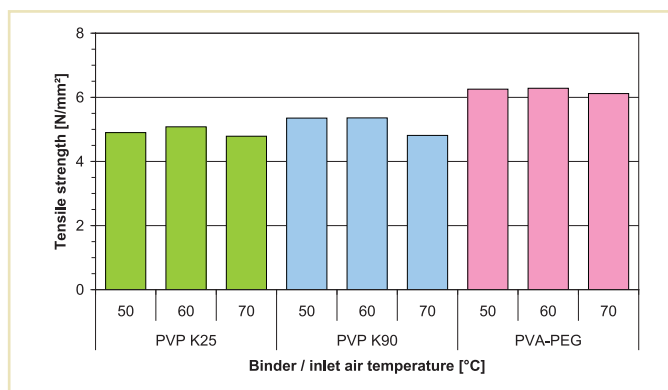


Рис. 8. Предел прочности таблеток в зависимости от различных температур входящего воздуха и типа связующего

Влажность процесса может меняться путем изменения температуры входящего воздуха, сохраняя при этом постоянными скорость распыления и объем входящего воздуха. Чем ниже температура технологического воздуха, тем больше времени необходимо для испарения растворителя. Длительный процесс сушки привел к сильной агломерации с содержанием меньшего количества мелких частиц.

Тот же эффект мог наблюдаться при оценке распределения частиц по размерам. Количество мелких частиц могло уменьшаться, как только температура входящего воздуха снижалась (рис. 7).

Интересно, что ПВП К90 образовывал сильные агломераты в различных тестовых условиях, ПВА-ПЭГ в свою очередь продемонстрировал гораздо более однородное распределение

частиц по размерам. Как только установили низкую температуру входящего воздуха, более чем 80 % образовавшихся агломератов имели размер частиц 125 – 355 мкм. Все агломераты были спрессованы в твердые таблетки, более твердыми оказались те, что содержали привитой сополимер ПВА-ПЭГ. Предположительно, это связано с тем, что данный полимер обладает эластичностью и, кроме того, пластической деформацией.

## Заключение

Вязкость раствора полимера играет решающую роль в процессе влажного гранулирования. Это влияет на смачивание и время высыхания и поэтому оказывает влияние на свойства конечных гранул. Было установлено, что сополимер ПВА-ПЭГ, не содержащий свободных

пероксидов, является эффективным и простым в использовании связующим. Полученные гранулы имели ограниченное распределение частиц по размеру, отличные свойства прессования привели к высокой твердости таблетки.

Полученные гранулы с ПВА-ПЭГ состояли исключительно из частиц размером 125 – 355 мкм, особенно при низкой температуре воздуха. Кроме того, эти частицы продемонстрировали отличный результат при прессовании в таблетках с высокой твердостью.

Сополимер ПВА-ПЭГ, не содержащий свободных пероксидов, является эффективным связующим с низкой вязкостью раствора полимера и высокой прочностью конечных агломератов, которые в свою очередь привели к высокой твердости таблеток. ●