

Изучение влияния размера и содержания частиц поперечно сшитого ПВП на свойства получаемых таблеток

**Торстен Агнесе (Thorsten Agnese)¹,
Флориан Бэнг (Florian Bang),
Торстен Цех (Thorsten Cech)¹**

¹ Application Lab Pharma Ingredients & Services Europe, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

Автор, ответственный за корреспонденцию: thorsten.cech@basf.com

Введение

Показатель распадаемости является одной из наиболее важных характеристик таблеток с немедленным высвобождением. Поэтому в целях ускорения высвобождения лекарственного средства обычно добавляют к рецептуре специально предназначенные вспомогательные вещества (дезинтегранты). Для этого можно использовать широкий ряд разнообразных вспомогательных веществ. Одна из групп продуктов представлена преимущественно физически поперечно сшитым нерастворимым поли(винилпирролидоном – ПВП) или кросповидоном.

Кросповидон является стандартным дезинтегрантом, который часто используют для улучшения показателя распадаемости таблетки. Выпускаются разные сорта этого продукта, которые в основном отличаются по размеру частиц и гигроскопичности (способности поглощать воду) [1 – 3].

Цель данного исследования – изучение влияния различных сортов кросповидона на предел прочности при растяжении и время распадаемости таблеток плацебо, содержащих дезинтегрант в разных концентрациях.

Материалы и методы

В исследовании использовали четыре разных сорта поперечно сшитого ПВП, или кросповидона (Kollidon® CL, CL-F, CL-SF и CL-M; все – производства компании BASF) (см. рис. 1 – 4). Каждый отдельный сорт добавляли в таблетлируемую массу в трех

разных концентрациях (1,5; 3 и 5 %). Использовали таблетлируемую массу простого состава, содержащую только 0,5 % магния стеарата (Bärlocher) в качестве лубриканта и наполнитель для прямого прессования на основе лактозы (Ludipress® LCE, BASF). Каждая лекарственная форма была пропущена через сито ($w = 0,8$ мм) и смешана в мешалке Turbula® T2C (20 + 2 мин).

Прессование выполняли на однопуансонном прессе Korsch XP 1 с использованием плоских фасеточных пуансонов диаметром 12 мм. Сила сжатия составляла от 5 до 15

кН (давление сжатия – от 44,2 до 132,6 МПа) при скорости таблетирования 25 таблеток в 1 мин.

Двадцать указанных таблеток каждой рецептуры (при записи индивидуальных сил сжатия) были проверены с помощью устройства для проверки таблеток Sotax HT100, обеспечивающего вычисление предела прочности при растяжении и удельной плотности с соответствующим стандартным отклонением. Кроме того, время распадаемости ($n = 6$) было проверено в деминерализованной воде ($37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ K}$) (с помощью ERWEKA ZT 74).

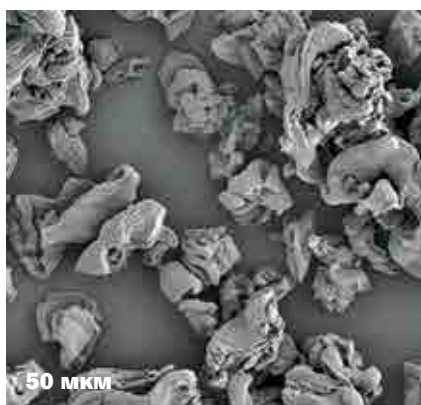


Рис. 1. Изображение Kollidon® CL с растрового электронного микроскопа (РЭМ)

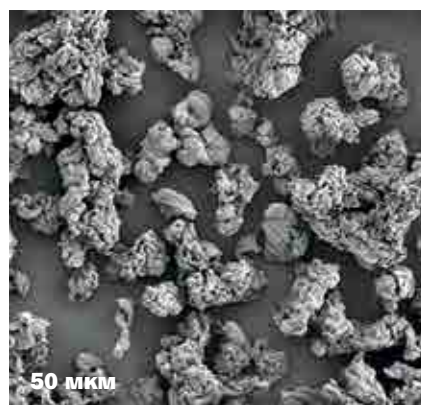


Рис. 2. Изображение Kollidon® CL-F с растрового электронного микроскопа (РЭМ)

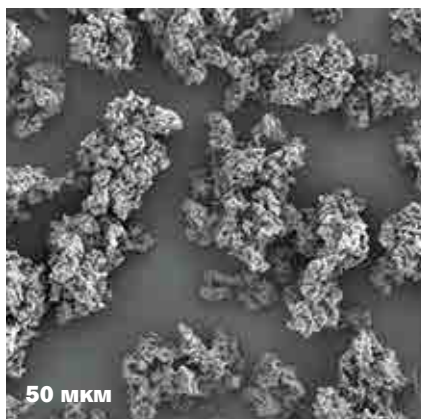


Рис. 3. Изображение Kollidon® CL-SF с растрового электронного микроскопа (РЭМ) (SE, 5 кВ)

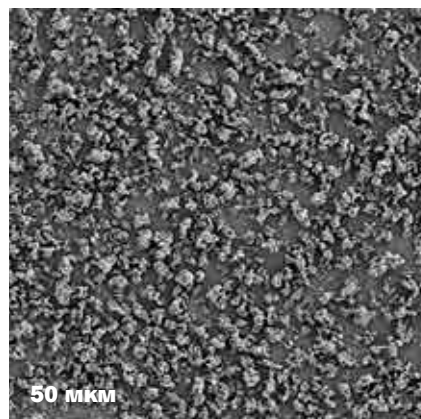


Рис. 4. Изображение Kollidon® CL-M с растрового электронного микроскопа (РЭМ) (SE, 5 кВ)

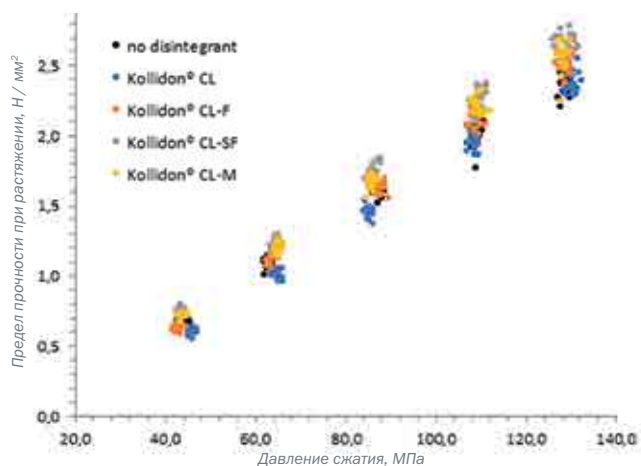


Рис. 5. Предел прочности при растяжении отдельных таблеток ($n = 20$), не содержащих или содержащих 1,5 % поперечно сшитого ПВП, изображенный на графике в виде функции давления сжатия (5 уровней)

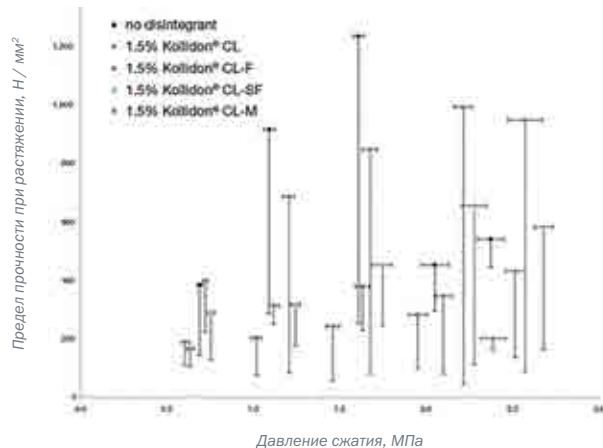


Рис. 6. Максимальное время распадаемости ($n=6$; -мин) таблеток, не содержащих или содержащих 1,5% поперечно сшитого ПВП, изображенное на графике в виде функции предела прочности при растяжении ($n = 20$; $\pm CO$)

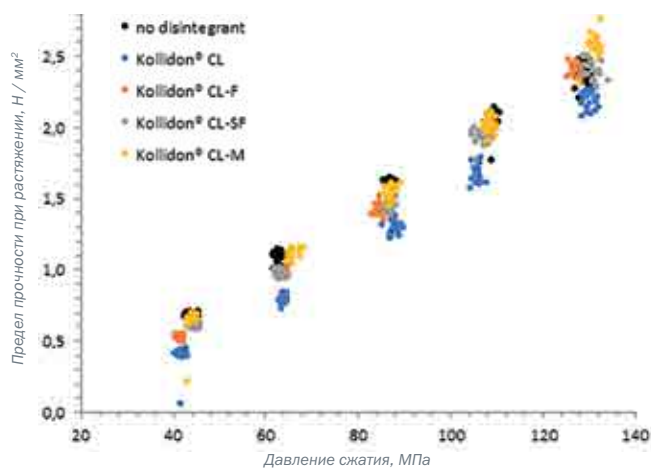


Рис. 7. Предел прочности при растяжении отдельных таблеток ($n = 20$), не содержащих или содержащих 3 % поперечно сшитого ПВП, изображенный на графике в виде функции давления сжатия (5 уровней)

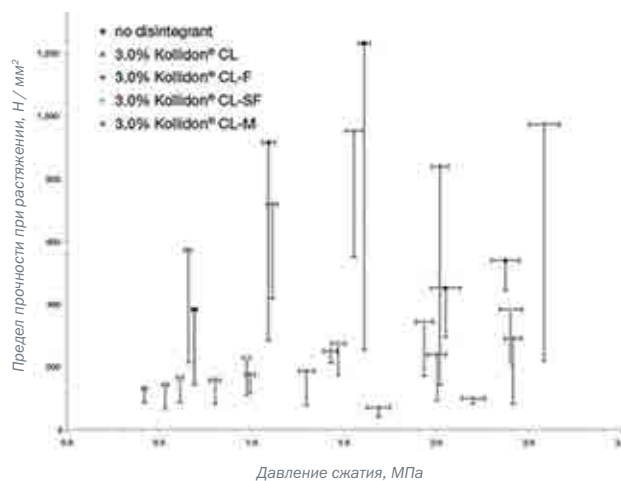


Рис. 8. Максимальное время распадаемости ($n=6$; -мин) таблеток, не содержащих или содержащих 3,0% поперечно сшитого ПВП, изображенное на графике в виде функции предела прочности при растяжении ($n = 20$; $\pm CO$)

Результаты и обсуждение

Все рецептуры, проанализированные в ходе исследования, продемонстрировали выраженную зависимость показателя предела прочности таблетки при растяжении от применяемого давления сжатия (см. рис. 5, 7, 9). Сперва рассмотрим рецептуру без использования дезинтегранта: достаточная прочность таблетки ($> 1,5 \text{ Н / мм}^2$) достигалась при прессовании под умеренным давлением (около 85 МПа). Этот результат в сочетании с узким диапазоном показателей предела прочности при растяжении указывает на надлежащую сыпучесть и превосходные характеристики прессуемости наполнителя на основе лактозы. Однако без

применения других дополнительных добавок показатели распадаемости были неудовлетворительными (см. рис. 6).

При добавлении вспомогательных веществ похожей физико-химической природы в таблетлируемую смесь можно наблюдать зависимость прочности таблетки от размера частиц добавляемого вещества. При этом более мелкие частицы, как правило, позволяют получить более высокие показатели предела прочности при растяжении. Этот эффект также описан для кросповидона [2, 4 – 6].

Примечательно, что добавление сортов кросповидона тонкого помола в таблетлируемую рецептуру не приводило к повышению прочности таблеток в целом. Фактически наличие крос-

повидона, по-видимому, нарушало целостность таблетки, что в результате приводило к тенденции к снижению показателей предела прочности при растяжении, в частности при концентрации 5 % (см. рис. 9).

Содержание кросповидона 1,5 % в таблетлируемой рецептуре практически не влияло на характеристики предела прочности при растяжении. Отмечена тенденция к повышению прочности таблеток при использовании мелких сортов (CL-M и CL-SF) и снижению прочности при использовании сорта более крупного помола (CL), однако разница была слабо выражена (см. рис. 5). При содержании кросповидона 3 % было отчетливо заметно снижение предела прочности при растяжении в рецеп-

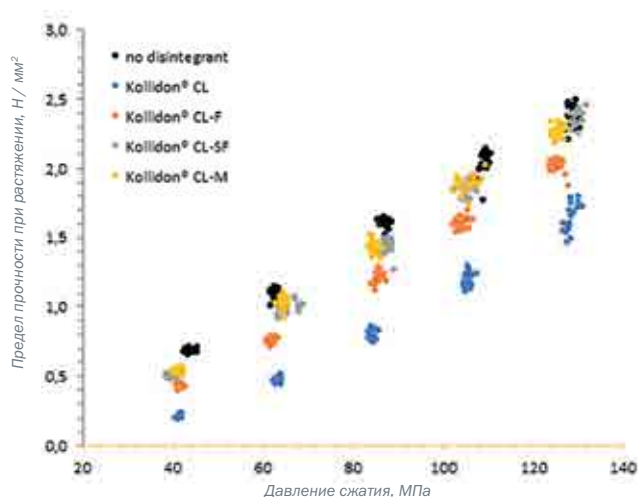


Рис. 9. Предел прочности при растяжении отдельных таблеток ($n = 20$), не содержащих или содержащих 5 % поперечно сшитого ПВП, изображенный на графике в виде функции давления сжатия (5 уровней)

туре, содержащей сорт кросповидона крупного помола (см. рис. 7), а содержание кросповидона 5 % приводило к явному отличию рецептур (см. рис. 9). Два сорта очень тонкого помола (CL-M и CL-SF) по-прежнему демонстрировали очень похожие свойства и практически не влияли на прочность таблеток. Применение немного более крупного сорта (CL-F) обуславливало отчетливое снижение предела прочности при растяжении, а самый крупный сорт (CL) демонстрировал наиболее низкие показатели предела прочности при растяжении (см. рис. 9).

Использование времени распадаемости в качестве дифференцирующего параметра позволило отличить свойства каждого из сортов. В результате микронизации сорт CL-M утратил большую часть своих свойств и уже практически не действовал в качестве дезинтегранта. Крупный сорт (CL) показал практически полное отсутствие зависимости времени распадаемости от концентрации; это говорит о том, что низкие концентрации являются достаточными для достижения высокой эффективности. Сорта CL-F и CL-SF продемонстрировали зависимость времени распадаемости от размера и содержания частиц. Примечательно, что при концентрации дезинтегранта 5 % в рецептуре все три сорта показали одинаковое время распадаемости, независимо от показателя предела прочности таблетки при растяжении (см. рис. 6, 8, 10).

Заключение

Размер частиц кросповидона заметно влияет как на прочность, так и на время распадаемости готовой таблетки. В результате микронизации Kollidon® CL-M утратил большую часть своих свойств дезинтегранта. Kollidon® CL-SF обеспечивает высокие показатели предела прочности при растяжении; при этом, как и Kollidon® CL-F, его необходимо использовать в более высоких концентрациях (3 – 5 %), чтобы добиться быстрой распадаемости. Крупные частицы Kollidon® CL оказывали выраженное воздействие на прочность таблеток при добавлении в высокие концентрации (5 %), но аналогичной распадаемости можно было достичь и при низком его содержании (1,5 %), при этом поддерживая высокие показатели предела прочности при растяжении.

Сотрудники компании BASF помогут заказчикам решить самые сложные технологические задачи, возникающие при разработке препаратов или в ходе производства, предлагая вспомогательные вещества и активные ингредиенты высочайшего качества и эффективности. ■

Представлено на 42-й Ежегодной конференции и выставке стандартных образцов субстанции, состоявшейся 26 – 29 июля 2015 г. в Эдинбурге (Шотландия). Pharma Ingredients & Services I G-ENP / ET453

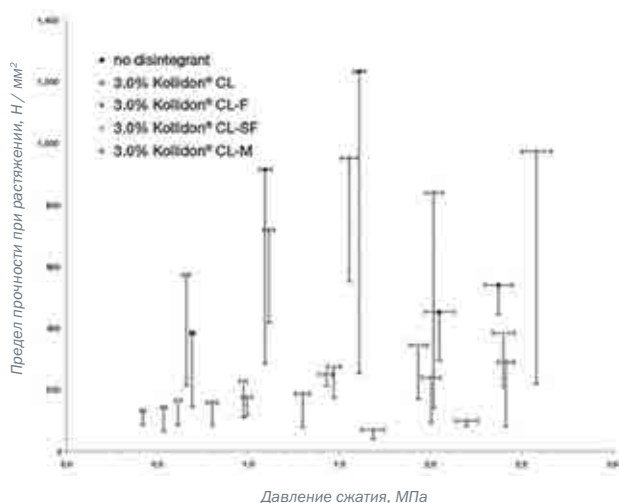


Рис. 10. Максимальное время распадаемости ($n=6$; -мин) таблеток, не содержащих или содержащих 5,0% поперечно сшитого ПВП, изображенное на графике в виде функции предела прочности при растяжении ($n = 20$; $\pm CO$)

Литература

1. Бюхлер В. Kollidon®. Вспомогательные вещества на основе поливинилпирролидона в фармацевтической промышленности. – BASF SE; март 2008 г.
2. Колтер К., Фусснетгер Б., Майер-Бойм К. Новые сорта кросповидона с поразительной распадаемостью. – 33-я Ежегодная конференция и выставка стандартных образцов субстанций; 22 – 26 июля 2006 г.; Вена, Австрия.
3. Агнезе Т., Бэнг Ф., Цех Т., Мистри М. Оценка эффективности различных разрыхлителей при использовании в таблетках, растворяющихся в полости рта. – Первая европейская конференция по фармацевтике; 13 – 14 апреля 2015 г.; Реймс, Франция.
4. Машке А., Бэнг Ф., Майер-Бойм К., Колтер К. Воздействие размера частиц кросповидона на свойства таблеток, изготовленных методом влажного гранулирования. – 6-я Международная встреча по вопросам ПХБ-2008; 7 – 10 апреля 2008 г.; Барселона, Испания.
5. Цех Т., Геррманн К., Гайзельхарт В., Гертлинг М.Г., Медер К. Оценка микронизированного кросповидона как вещества для сухого связывания при прямом и роликовом прессовании. – 3-я конференция по инновациям в области доставки лекарственных средств; 22 – 25 сентября 2013 г.; Пиза, Италия.
6. Бэнг Ф., Цех Т. Изучение влияния размера частиц разных сортов кросповидона на свойства таблетки. – 9-я Международная встреча по вопросам ПХБ; 31 марта – 3 апреля 2014 г.; Лиссабон, Португалия.

Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и других странах СНГ просим обращаться:
Тел.: +7 (495) 231-72-00,
info.russia@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»:
Украина, 04112, г. Киев,
ул. Дегтяревская, 62
Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77
www.aurora-pharma.com