

Исследование влияния размера частиц Kollidon® VA 64 на его эффективность в качестве сухого связующего в процессе таблетирования

Торстен Агнеше¹, Торстен Цех¹, Верена Гайзелхарт²

¹ Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, PharmaSolutions, Людвигсхафен, BASF SE (Германия)

² Отдел технической поддержки стран Европы, PharmaSolutions, BASF SE, Лампертхайм (Германия)

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

В рецептуры для таблетирования зачастую необходимо добавлять сухие связующие вещества. В случае рецептур для прямого прессования указанные вспомогательные вещества позволяют достичь требуемой прочности таблеток.

Для идеального сухого связующего характерны малый размер частиц (высокая площадь поверхности) и высокая пластичность [1]. Все упомянутые характеристики присущи полимеру коповидону (Kollidon® VA 64) [2].

Цель данного исследования заключалась в сравнении двух типов коповидона (Kollidon® VA 64 и Kollidon® VA 64 Fine), отличающихся по размеру частиц, и изучении их влияния на таблетруемость и прочность таблеток.

Материалы и методы

Исследование проводили на рецептуре для таблетирования, содержащей кофеин в качестве модельного активного фармацевти-

ческого ингредиента, кальция фосфат безводный двухосновный и магния стеарат (табл. 1). Два типа коповидона (сополимера винилпирролидона и винилацетата), Kollidon® VA 64 и Kollidon® VA 64 Fine (рис. 1, 2), значительно отличающихся друг от друга по размеру частиц (рис. 3), добавляли до достижения концентрации 1,5, 2,5 и 5,0% (табл. 2) в целях изучения их влияния на таблетруемость и прочность конечных таблеток.

Гранулометрический состав

Анализ распределения частиц по размерам (n = 3) проводили с помощью лазерного дифракционного анализатора Mastersizer 2000 (Malvern), оснащенного системой подачи образца Scirocco 2000. Установки для анализа размера были следующими: время измерения / снимки 5 / 5.000 с, время фона / снимки 5 / 5.000 с, давление воздуха для диспергирования 2,5 бар, метод расчета: Фраунгофер.

Kollidon® VA 64

- Эффективное влажное связующее, сравнимое с Kollidon® 25/30
- Эффективное сухое связующее в процессе компактирования
- Множество вариантов применения (например, в качестве солюбилизатора, порообразователя)
- Растворим в большинстве фармацевтических растворителей с образованием низковязких растворов

Kollidon® VA 64 Fine

- Наиболее эффективное сухое связующее благодаря меньшему размеру частиц

Наше сервисное предложение

Мы проводим глубокую экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм. Сочетание нашего обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет заказчикам создавать уникальные рецептуры с добавленной стоимостью.

Больше информации – на сайте www.pharma.basf.com

Для получения образцов свяжитесь с нами по адресу: pharma-solutions-rus@basf.com

® = registered trademark of BASF SE 03_190218ru-01

Таблица 1. Список ингредиентов и их функций в составе рецептуры

Ингредиент	Функция	Коммерческое наименование (производитель)
Кофеин	АФИ	Кофеин (безводный) мелкий порошок (Siegfried)
Кальция фосфат безводный двухосновный	Наполнитель	DI-CAFOS A60 (Chemische Fabrik Budenheim)
Коповидон	Сухое связующее	Kollidon® VA 64 (BASF)
Коповидон	Сухое связующее	Kollidon® VA 64 Fine (BASF)
Магния стеарат	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)

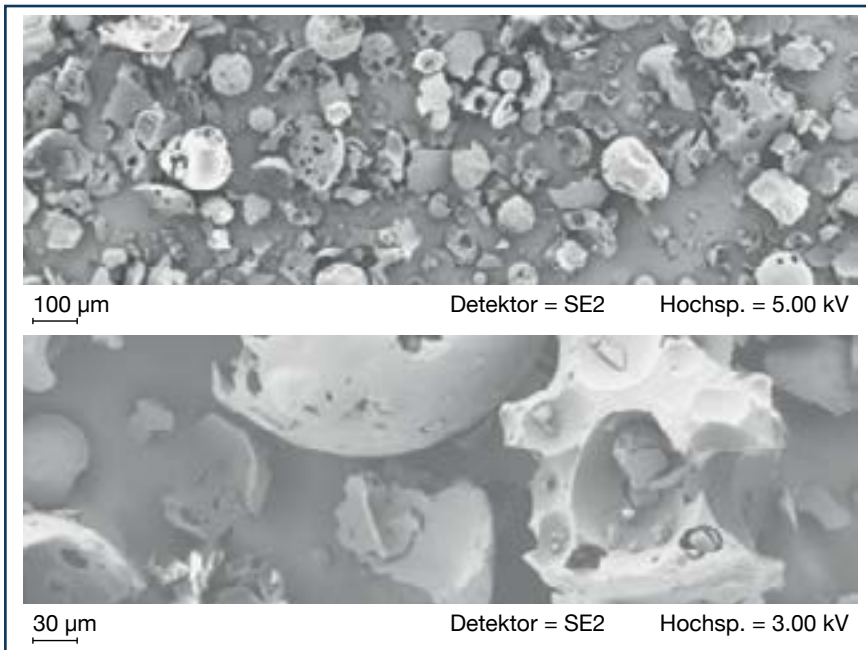


Рис. 1. Изображения Kollidon® VA 64, полученные с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 3 кВ, 12 нмРт)

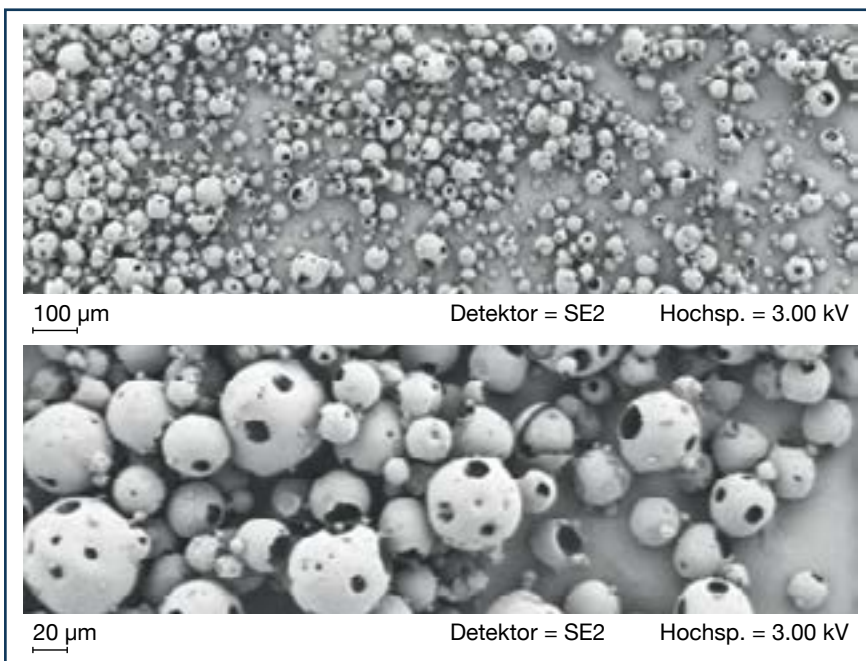


Рис. 2. Изображения Kollidon® VA 64 Fine, полученные с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 3 кВ, 12 нмРт)

Истинная плотность

После вакуумной сушки (10 мбар) в течение 12 ч образцы в азотной атмосфере помещали в газовый пикнометр вместимостью около 10 см³ (Micromeritics, AccuPyc 1340).

Истинную плотность гранул (n = 3) измеряли при температу-

ре 23,0 °С ± 0,1 К и давлении заполнения 19,5 psig (фунт / кв. дюйм манометрических). Анализ останавливали при достижении 0,020 psig/мин [3]. Истинную плотность определяли для каждого компонента рецептуры (табл. 4).

Таблетирование

Все ингредиенты смесей для таблетирования просеивали через сито (w = 0,8 мм). Основные ингредиенты перемешивали в барабанном смесителе Turbula® T2C в течение 8 мин, после чего добавляли магния стеарат и перемешивали еще 2 мин. Прессование проводили на однопуансонном эксцентрическом прессе Korsch XP 1, оснащенном плоскоцилиндрическими пуансонами диаметром 10 мм. Усилия прессования составляли 5, 10, 15 и 20 кН (от 60 до 240 МПа) при скорости прессования 20 таблеток в 1 мин и средней массе таблеток 575 мг.

Образцы каждой рецептуры, полученные при каждом усилии прессования, проанализировали с точки зрения высоты, диаметра и прочности на раздавливание. Полученные результаты затем использовали для оценки свойств таблетирования путем построения следующих графиков [4 – 6]:

График уплотняемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм²) в зависимости от давления прессования (МПа).

График прессуемости, отображающий извлеченную твердую фракцию таблеток (-) в зависимости от давления прессования (МПа).

График связуемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм²) в зависимости от извлеченной твердой фракции (-).

Анализ таблеток (n = 20) проводили с помощью автоматического тестера (HT100, Sotax) с программным обеспечением q-doc 4,00.

Результаты и обсуждение

В настоящее время на множество таблеток наносят покрытие в барабанных коутерах. В связи с характерным для данного процесса механическим напряжением необходимая прочность таблеток обычно составляет 1,8 Н/мм².

Таблица 2.
Рецептуры, их состав и истинная плотность смесей

Кофеин (безводный) мелкий порошок	Кальция фосфат безводный двухосновный	Кросповидон Kollidon® VA 64	Кросповидон Kollidon® VA 64 Fine	Магния стеарат	Истинная плотность, г/мл
20,0%	79,5%	-	-	0,5%	2,496
20,0%	78,0%	1,5%	-	0,5%	2,472
20,0%	77,0%	2,5%	-	0,5%	2,456
20,0%	74,5%	5,0%	-	0,5%	2,415
20,0%	78,0%	-	1,5%	0,5%	2,474
20,0%	77,0%	-	2,5%	0,5%	2,459
20,0%	74,5%	-	5,0%	0,5%	2,421

Таблица 3.
Характерные величины гранулометрического состава двух типов коповидона

Продукт	d _{0,1}	d _{0,5}	d _{0,9}	D _{4,3}
Kollidon® VA 64	13,3 мкм	53,4 мкм	139,9 мкм	66,7 мкм
Kollidon® VA 64 Fine	3,8 мкм	13,1 мкм	34,9 мкм	16,9 мкм

Таблица 4.
Истинная плотность всех компонентов одной из рецептур для таблетирования (средние значения, n = 3)

Ингредиент	Коммерческое наименование	Истинная плотность
Кофеин (безводный)	Кофеин (безводный) мелкий порошок	1,444 г / mL
Кальция фосфат безводный двухосновный	DI-CAFOS A60	2,854 г / mL
Коповидон	Kollidon® VA 64	1,147 г / mL
Коповидон	Kollidon® VA 64 Fine	1,268 г / mL
Магния стеарат	MG Siel 1	1,069 г / mL

Для достижения указанной механической прочности при прессовании таблетки без сухого связующего необходимо давление прессования составило 175 МПа.

Введение в рецептуру 5,0% связующего Kollidon® VA 64 улучшило уплотняемость и позволило снизить давление прес-

сования до 140 МПа, в то же время обеспечивая неизменную прочность таблеток (рис. 3). Хотя добавление Kollidon® VA 64 (рис. 4) не оказало значительного влияния на консолидацию порошковой смеси, оно вызвало выраженное возрастание связуемости, о чем свидетельствовало повышение прочности на

растяжение по отношению к извлеченной твердой фракции (рис. 5). Несмотря на общую тенденцию к возрастанию прочности на растяжение при более высоких концентрациях коповидона, для получения необходимого эффекта требовалось по крайней мере 5,0% Kollidon® VA 64.

Результаты, полученные для рецептур на основе 5,0% Kollidon® VA 64 и 2,5% Kollidon® VA 64 Fine, были аналогичными. Повышение концентрации мелкого коповидона до 5,0% позволило провести таблетирование при давлении прессования 110 МПа и сохранении прочности таблеток на растяжение на уровне 1,8 Н/мм² (рис. 6).

Превосходные характеристики мелкого коповидона обусловлены его физико-химическими свойствами и большей общей поверхностью, которую обеспечивают мелкие частицы по сравнению с крупными. Таким образом, то же количество мелких частиц способно образовать больше связей с соседними частицами, что способствует улучшению прочности таблетки.

Прессуемость рецептур на основе Kollidon® VA 64 Fine представляется более однородной. Между четырьмя смесями не выявлено особых отличий (рис. 7).

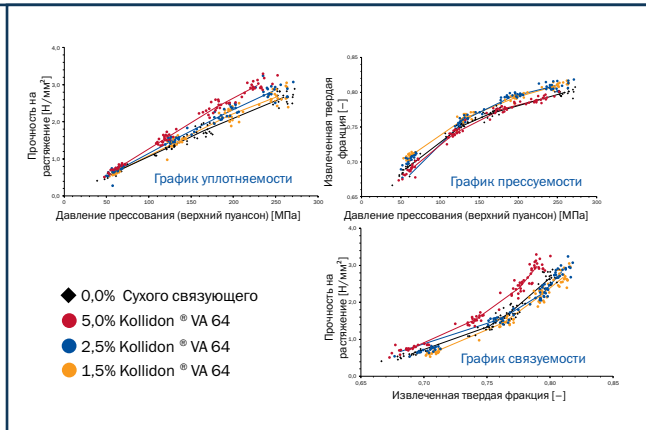


Рис. 3 (верхний ряд, слева). График уплотняемости (Kollidon® VA 64): прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

Рис. 4 (верхний ряд, справа). График прессуемости (Kollidon® VA 64): извлеченная твердая фракция в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

Рис. 5 (нижний ряд, справа). График связуемости (Kollidon® VA 64): прочность на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

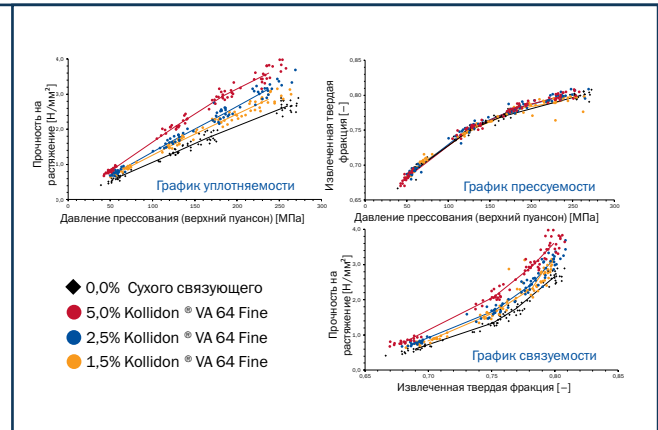


Рис. 6 (верхний ряд, слева). График уплотняемости (Kollidon® VA 64 Fine): прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

Рис. 7 (верхний ряд, справа). График прессуемости (Kollidon® VA 64 Fine): извлеченная твердая фракция в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

Рис. 8 (нижний ряд, справа). График связуемости (Kollidon® VA 64 Fine): прочность на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (индивидуальные значения и среднее значение, n = 20)

В то же время связуемость значительно зависела от содержания коповидона в рецептуре, при этом возрастание содержания Kollidon® VA 64 Fine привело к существенно более высокой прочности на растяжение.

Заключение

Добавление коповидона к таблетуемым рецептурам улучшило их связуемость и привело к образованию более прочных таблеток. Особую роль в этом играют размер частиц и содержание коповидона: малый размер частиц и высокое содержа-

ние приводят к повышению прочности таблеток на растяжение. Что касается индивидуальной эффективности, аналогичные результаты были получены при использовании 5,0% Kollidon® VA 64 и 2,5% Kollidon® VA 64 Fine. Наличие коповидона в составе таблетуемой рецептуры способствовало либо значительному повышению прочности на растяжение при определенном уплотнении, либо выраженному снижению давления прессования, необходимого для достижения необходимой прочности таблеток. ■



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: pharma-solutions-rus@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

Список литературы:

1. Kolter K., Flick D. Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon® VA 64; Drug Dev Ind Pharm, 26 (11), 1159 – 1165 (2000).
2. Maschke A., Meyer-Böhm K., Kolter K. Dry binders used in direct compression; PMPS Spring 2006 issue.
3. DIN EN ISO 1183-3 (Gas-Pyknometer).
4. Agnese Th., Cech Th., Hart J. How to evaluate the compactability characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 – 14, 2016; London, UK.
5. Bang F., Cech Th., Geiselhart V. How to investigate the tableting characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 – 14, 2016; London, UK.
6. Piazza D., Cech Th., Geiselhart V. How to evaluate the tableting characteristics of a powder blend; 1st Industry Meets Academia; UCL School of Pharmacy; April 13 – 14, 2016; London, UK.