

# Исследование влияния размера частиц кросповидона на характеристики таблеток с разными составами ядер

Торстен Агнесе<sup>1</sup>, Флориан Бэнг<sup>1</sup>, Торстен Цех<sup>1</sup>, Верена Гайзелхарт<sup>2</sup>

<sup>1</sup> European Application Lab Pharma Solutions & Human Nutrition, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

<sup>2</sup> Technical Service Europe (Pharma Solutions), BASF SE, Лампертхайм, Германия

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

## Введение

Кросповидон считается стандартным дезинтегрантом для таблеток с немедленным высвобождением. Это поперечно сшитый физически и потому нерастворимый поли(винилпирролидон). Существуют разные типы этого продукта, которые обычно отличаются размерами частиц и степенью гигроскопичности (способности поглощать воду) [1 – 3]. Однако наряду со своим обычным свойством (улучшение распадаемости) мелкозернистые и микронизированные типы кросповидона демонстрируют хорошую связывающую способность в сухом состоянии [4 – 6]. Учитывая это, их можно рассматривать как связующие дезинтегранты.

Цель данного исследования – изучить различные рецептуры таблеток, произведенных с помощью метода прямого прессования. В их состав входили типы кросповидона, значительно отличающиеся размером частиц. Изучали характеристики таблетирования и дезинтеграции.

Таблица 1. Список ингредиентов и их функциональность. Рецепт 1

Ингредиент	Функциональность	Название (производитель)	Количество
Кофеин	АФИ	Кофеин (безводный) гран. 0.2–0.5 (BASF)	15.5%
МКЦ	Наполнитель, сухое связующее, дезинтегрант	Avicel PH 102 (FMC BioPolymers)	20.0%
Лактоза (гран.)	Наполнитель	Tabletose® 80 (Meggler Pharma)	56.0%
Коповидон	Сухое связующее	Kollidon® VA 64 Fine (BASF)	5.0%
Кросповидон	Дезинтегрант	Kollidon® CL, CL-F, CL-SF, CL-M (BASF)	3.0%
Стеарат магния	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)	0.5%

## Материалы и методы

Были протестированы две классические рецептуры таблеток. Моногидрат альфа-лактозы выбрали в качестве основного наполнителя (табл. 1, 2). В состав таблеток входил один из следующих типов кросповидона в концентрации 3 %: Kollidon®CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-SF или Kollidon® CL-M, каждый из которых характеризуется различным распределением размера частиц (табл. 3).

Таблица 2. Список ингредиентов и их функциональность. Рецепт 2

Ингредиент	Функциональность	Название (производитель)	Количество
Кофеин	АФИ	Кофеин (безводный) гран. 0.2–0.5 (BASF)	15.5%
Лактоза (гран.)	Наполнитель	Ludipress® LCE	20.0%
Коповидон	Сухое связующее	Kollidon® VA 64 Fine (BASF)	5.0%
Кросповидон	Дезинтегрант	Kollidon® CL, CL-F, CL-SF, CL-M (BASF)	3.0%
Стеарат магния	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)	0.5%

## Распределение размера частиц

Распределение размера частиц (n = 3) было определено с использованием метода лазерной дифракции с помощью Mastersizer 2000 (Malvern).

Для определения распределения размера частиц в набухшем состоянии дезинтегранты диспергировали в воде.

Таблица 3. Характерные значения распределения размера частиц всех исследуемых типов кросповидонов в сухом и влажном (результаты в скобках) состоянии

Продукт	d <sub>0,1</sub>	d <sub>0,5</sub>	d <sub>0,9</sub>	D <sub>4,3</sub>
Kollidon® CL	10.8 мкм (18.5 мкм)	47.8 мкм (94.0 мкм)	166.8 мкм (249.2 мкм)	70.5 мкм (116.0 мкм)
Kollidon® CL-F	5.8 мкм (15.1 мкм)	15.6 мкм (28.0 мкм)	45.7 мкм (116.0 мкм)	22.0 мкм (57.1 мкм)
Kollidon® CL-SF	3.7 мкм (9.0 мкм)	10.5 мкм (31.7 мкм)	28.7 мкм (71.9 мкм)	16.5 мкм (36.7 мкм)
Kollidon® CL-M	0.9 мкм (2.0 мкм)	4.2 мкм (5.3 мкм)	7.8 мкм (10.3 мкм)	4.4 мкм (5.8 мкм)

## Таблетирование

Смеси для таблетирования были приготовлены путем просеивания всех компонентов через сито (w = 0,8 мм).

Основные компоненты смешивали в блендере Turbula® T2C в течение 8 мин с последующим включением магния стеарата в течение 2 мин.

Все испытания на сжатие проводили на однопуансонном таблеточном прессе Korsch XP 1, в котором использовали круглые и плоскоцилиндрические пуансоны с фаской диаметром 12 мм. При таблетировании со скоростью 25 таблеток в 1 мин применялась сила сжатия 5.0, 7.5, 10.0, 12.5 и 15.0 кН (от 44,2 до 132,6 МПа).

При каждом давлении при сжатии использовали таблетки для определения высоты, диаметра и предела прочности при сжатии. На основании полученных результатов были построены следующие диаграммы для оценки характеристик таблетирования [7 – 9]:

- Диаграмма компактируемости, показывающая предел прочности на разрыв ( $H / \text{мм}^2$ ) таблеток в зависимости от давления при сжатии (МПа).
- Диаграмма прессуемости, показывающая выход твердой фракции (-) таблеток в зависимости от давления при сжатии (МПа).
- Диаграмма связывающей способности, показывающая предел прочности на разрыв ( $H / \text{мм}^2$ ) таблеток в зависимости от выхода твердой фракции (-).

#### Описание свойств таблеток

Таблетки были охарактеризованы ( $n = 20$ ) с помощью мультитестера (HT100, Sotax) с установленным ПО q-doc 2.06. Для каждого образца ( $n = 6$ ) измеряли время дезинтеграции с помощью фармакопейного прибора Erweka ZT74. В качестве контрольной среды ( $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1\text{K}$ ) использовали фосфатный буфер (рН 7,2).

#### Результаты и обсуждение

Значения предела прочности на разрыв Рецептуры 1 оказались преимущественно сравнительно низкими. Размер частиц кросповидона существенно повлиял на прочность таблеток, уменьшение размера частиц приводило к повышению предела прочности на разрыв (рис. 1).

Указанный эффект был вызван худшей прессуемостью рецептур, содержащих более крупный дезинтегрант. Диаграмма прессуемости показывает, что энергия (давление при сжатии) менее эффективно трансформировалась в затвердевание порошка в присутствии более крупных частиц кросповидона (рис. 3). Предположительно, упругопластическая деформация микрокристаллической целлюлозы поглотила эту энергию, и гораздо более формостабильный кросповидон не мог спрессоваться. Таким образом, получившаяся пористая структура частиц осталась неотвердевшей, увеличивая общую пористость (уменьшая выход твердой фракции) таблетки. Более мелкие частицы дополнительно выступают в качестве сухих связующих. Это могло быть вторым фактором, положительно влияющим на предел прочности на разрыв таблеток, содержащих маленькие частицы кросповидона.

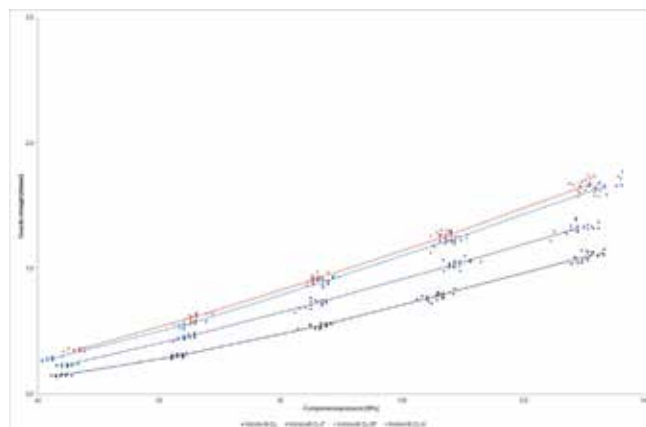


Рис. 1. Диаграмма компактируемости (Рецептура 1): предельная прочность на разрыв в зависимости от давления при сжатии (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

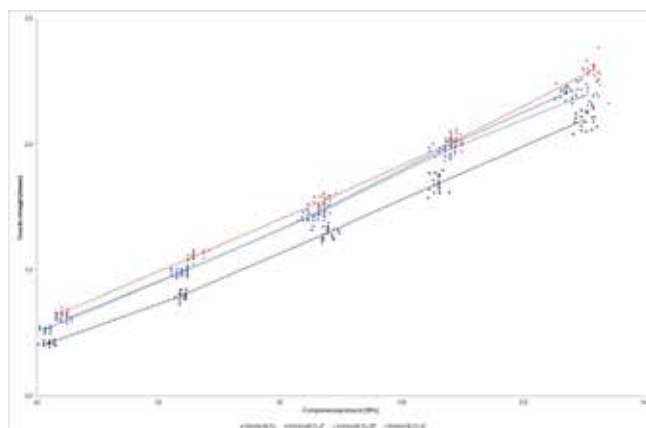


Рис. 2. Диаграмма компактируемости (Рецептура 2): предельная прочность на разрыв в зависимости от давления при сжатии (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

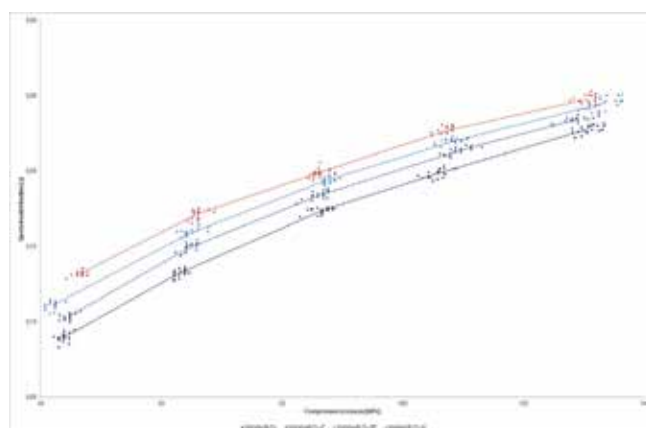


Рис. 3. Диаграмма прессуемости (Рецептура 1): выход твердой фракции в зависимости от давления при сжатии (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

Связывающая способность у всех рецептур была довольно похожей (рис. 5). Только Kollidon® CL проявил чуть меньшую связывающую способность, однако на уровне с другими дезинтегрантами.

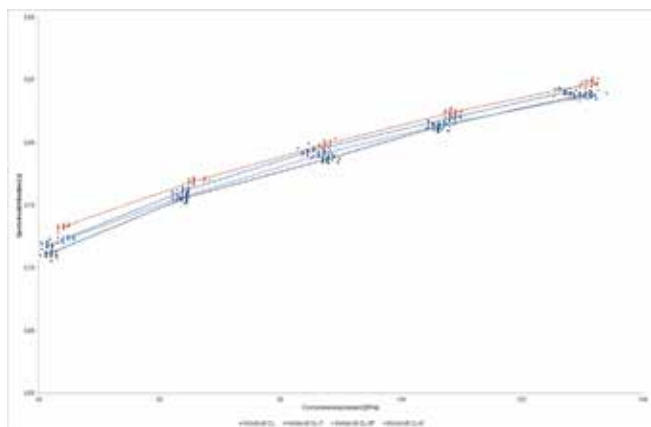


Рис. 4. Диаграмма прессуемости (Рецептура 2): выход твердой фракции в зависимости от давления при сжатии (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

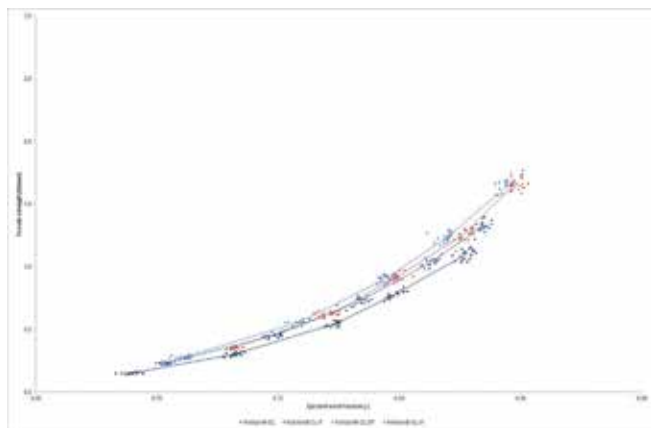


Рис. 5. Диаграмма связывающей способности (Рецептура 1): предельная прочность на разрыв в зависимости от выхода твердой фракции (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

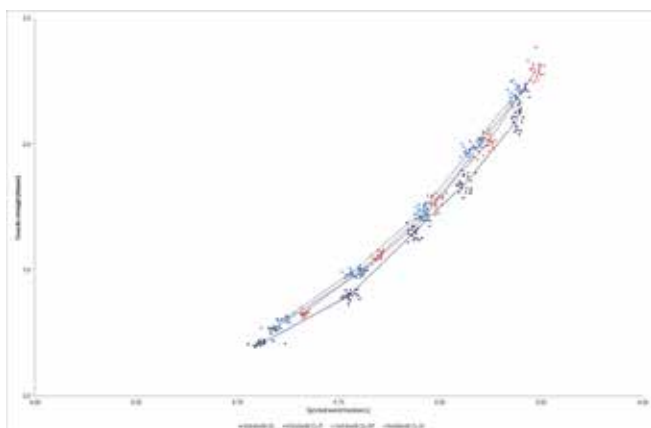


Рис. 6. Диаграмма связывающей способности (Рецептура 2): предельная прочность на разрыв в зависимости от выхода твердой фракции (отдельные значения и среднее значение,  $n = 20$ )

Таблетки Рецептуры 1 распадались очень быстро (рис. 7). Даже с микронизированным Kollidon® CL-M

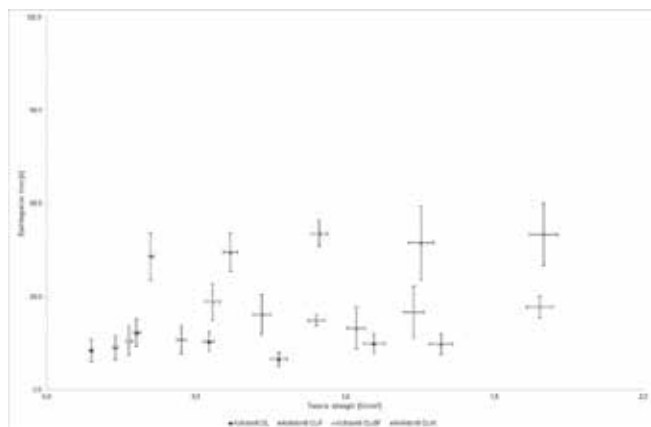


Рис. 7. Время дезинтеграции (Рецептура 1) в зависимости от предельной прочности на разрыв (средние значения  $\pm$  SD,  $n_x = 20$ ,  $n_y = 6$ )

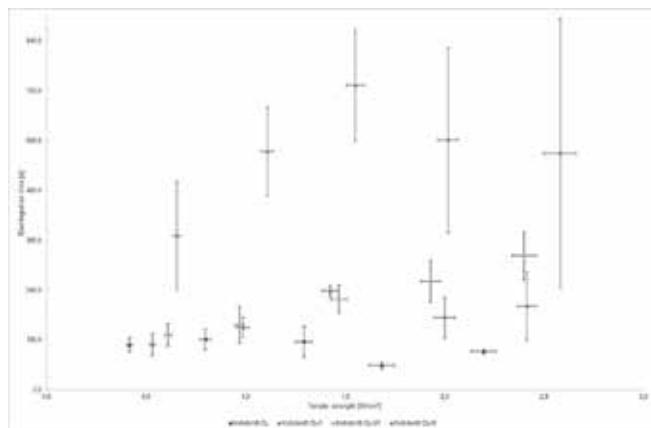


Рис. 8. Время дезинтеграции (Рецептура 2) в зависимости от предельной прочности на разрыв (средние значения SD,  $n_x = 20$ ,  $n_y = 6$ )

среднее время дезинтеграции составило до 60 с (из-за микронизации Kollidon® CL-M значительно теряет силу дезинтегранта). Это можно объяснить наличием микрокристаллической целлюлозы, которая сама некоторым образом влияет на скорость распада. Установлено, что характеристики дезинтеграции не зависят от предела прочности на разрыв таблетки.

Интересно, что характеристики таблетирования Рецептуры 2 значительно отличались от таковых Рецептуры 1. Компактируемость всех рецептов, кроме тех, которые содержали Kollidon® CL, была одинаковой (рис. 2). Во всем спектре значений давления при сжатии предельная прочность на разрыв была выше, чем в рецептуре, содержащей микрокристаллическую целлюлозу.

По-видимому, преимущественно хрупкие ингредиенты Рецептуры 1 обеспечили эффективное затвердевание частиц кросповидона. Выход твердых фракций всех рецептов (при заданном давлении уплотнения) был очень похожим (рис. 4), так же как и связывающая способность (рис. 6). Только Kollidon® CL по-

казал результаты чуть ниже, что было причиной меньшей предельной прочности на разрыв таблеток, содержащих данный дезинтегрант.

Таблетки Рецептуры 2, содержащие Kollidon® CL-M, распались очень медленно (рис. 8). Это свидетельствовало о том, что процесс микронизации снизил способность продукта быть сильным дезинтегрантом. Все другие типы значительно ускорили высвобождение лекарственного средства. Самое быстрое время дезинтеграции показали рецептуры, содержащие Kollidon® CL. При этом результаты не зависели от предельной прочности на разрыв.

Следует отметить тот факт, что содержание только 3,0% кросповидона могло решительно изменить прессуемость и связываемость таблеток, что в результате приводило к очень разным значениям предельной прочности на разрыв. Поэтому при разработке рецептур очень важно выбрать наиболее подходящий тип продукта.

### Результаты

Отдельные типы кросповидона были добавлены к таблетуемой рецептуре в концентрации всего 3 %. Тем не менее отмечено значительное влияние этих ингредиентов на таблетуемость, предельную прочность на разрыв и время дезинтеграции.

Влияние кросповидона на предельную прочность на разрыв таблеток зависело от дополнительных ингредиентов, содержащихся в рецептуре. Вязкоэластичная микрокристаллическая целлюлоза, вероятнее всего, поглощала энергию сжатия и предотвращала затвердевание кросповидона. В результате по мере увеличения размера частиц кросповидона прочность таблетки снижалась. Таким образом, для таких таблетуемых рецептур рекомендованы продукты с меньшим размером частиц (Kollidon® CL-F или Kollidon® CL-SF).

Рецептуры, содержащие в основном хрупкие ингредиенты, при таблетировании показали должное затвердевание кросповидона. В результате размер частиц кросповидона в меньшей степени влиял на характеристики таблетирования. Однако при этом продукты с меньшим размером частиц (Kollidon® CL-F или Kollidon® CL-SF) делали таблетки немного прочнее, в то время как использование Kollidon® CL приводило к ускорению дезинтеграции. Тем не менее все типы кросповидона могут быть рекомендованы для указанных таблетуемых рецептур. ■

**Pharma Solutions Sales Europe IE-ENE / PT491**  
Представлено на 4-й Конференции по инновациям в доставке лекарственных средств: Доставка ЛС в зависимости от определенного места назначения; 25 – 28 сентября 2016; Антиб, Франция.

### Литература

1. Бюхлер В. Kollidon®, вспомогательные вещества на основе поливинилпирролидона в фармацевтической промышленности; BASF SE, март 2008.
2. Колтер К., Фусснер Б., Мейер-Бойм К. Новые типы кросповидона с поразительной распадаемостью; 33-я ежегодная конференция и выставка стандартных образцов субстанций; 22 – 26 июля 2006; Вена, Австрия.
3. Агнезе Т., Бэнг Ф., Цех Т., Мистри М. Оценка характеристик разных дезинтегрантов в рецептурах таблеток, распадающихся в полости рта; 1-я Европейская конференция по фармацевтике, 13 – 14 апреля 2015; Реймс, Франция.
4. Херманн С., Цех Т., Гайзелхарт В., Хертинг М.Г., Мэдер К. Оценка микронизированного кросповидона как сухого связующего в прямом прессовании и роликовом компактировании; 3-я конференция по инновациям в доставке лекарственных средств; 22 – 25 сентября 2013; Пиза, Италия.
5. Бэнг Ф., Цех Т. Исследование влияния размера частиц разных типов кросповидона на характеристики таблеток; 9 PBP World Meeting; 31 марта – 3 апреля 2014; Лиссабон, Португалия.
6. Агнезе Т., Бэнг Ф., Цех Т. Исследование влияния размера частиц и содержания поперечно-сшитого поливинилпирролидона на характеристики таблеток; 42-е ежегодное собрание и выставка CRS; 26 – 29 июля 2015; Эдинбург, Шотландия.
7. Агнезе Т., Цех Т., Харт Дж. Как оценить компактируемость смеси порошка; 1-й семинар Industry Meets Academia; Фармацевтическая школа UCL; 13 – 14 апреля 2016; Лондон, Великобритания.
8. Бэнг Ф., Цех Т., Гайзелхарт В. Как определить характеристики таблетирования смеси порошка; 1-й семинар Industry Meets Academia; Фармацевтическая школа UCL; 13 – 14 апреля 2016; Лондон, Великобритания.
9. Пьяцца Д., Цех Т., Гайзелхарт В. Как определить характеристики таблетирования смеси порошка; 1-й семинар Industry Meets Academia; Фармацевтическая школа UCL; 13 – 14 апреля 2016; Лондон, Великобритания.

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



### 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

