

Исследование влияния размера частиц Kollidon® CL на таблетирование различных рецептур ядер



Торстен Агнезе¹, Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Верена Гайзелхарт²

¹ Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, Людвигсхафен, BASF SE (Германия).

² Отдел технической поддержки стран Европы, Pharma Solutions, BASF SE (Лампертхайм, Германия).
Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com

Введение

Распадаемость является важнейшим аспектом качества таблеток немедленного высвобождения. Для достижения определенных свойств распадаемости и быстрого высвобождения лекарственного вещества, как правило, рецептуру необходимо дополнить специфическими вспомогательными веществами (дизинтегрантами, или разрыхлителями). Для данной цели можно использовать огромное количество различных вспомогательных веществ разного химического состава.

На сегодня кросповидон (Kollidon® CL) является стандартным ингредиентом в рецептурах таблеток немедленного высвобождения, добавляемым для ускорения распада. Он представляет собой физически поперечно-сшитый, и поэтому нерастворимый, поливинилпирролидон. Существует несколько типов кросповидона (Kollidon® CL, CL-F, CL-SF и CL-M), отличающихся в основном по размеру частиц и степени водопоглощения [1 – 3]. Однако наряду с их основной ролью (улучшение распадаемости) мелкие и микронизированные сорта кросповидона обладают явными свойствами сухого связующего [4 – 6], что позволяет рассматривать их в качестве связующих дезинтегрантов.

Цель данного исследования заключалась в изучении рецептур для прямого прессования на основе разных типов кросповидона, значительно отличающихся по размеру частиц. Исследование фокусировалось на свойствах таблетирования и распадаемости.

Материалы и методы

Были исследованы две базовые рецептуры для таблетирования. В качестве главного наполнителя использовали альфа-лактозы моногидрат (табл. 1, 2) с добавлением одного из следующих типов кросповидона в количестве 3%: Kollidon® CL, Kollidon® CL-F, Kollidon® CL-SF или Kollidon® CL-M

(рис. 1 – 4) различного гранулометрического состава (табл. 4).

Гранулометрический состав

Анализ распределения частиц по размерам (n=3) проводили с помощью лазерного дифракционного анализатора Mastersizer 2000 (Malvern), оснащенного системой подачи образца Scirocco 2000.

Таблица 1.
Список ингредиентов и их функций в Рецептуре 1

Ингредиент	Функция	Коммерческое наименование (производитель)	Содержание, %
Кофеин	АФИ	Кофеин (безводный) гран. 0,2 – 0,5 (BASF)	15,5
Микрокристаллическая целлюлоза	Наполнитель, сухое связующее, дезинтегрант	Avicel® PH 102 (FMC BioPolymers)	20,0
Лактоза (гранулы)	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
Магния стеарат	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)	0,5

Таблица 2.
Список ингредиентов и их функций в Рецептуре 2

Ингредиент	Функция	Коммерческое наименование (производитель)	Содержание, %
Кофеин	АФИ	Кофеин (безводный) гран. 0,2 – 0,5 (BASF)	15,5
Лактоза (гранулы)	Наполнитель	Ludipress® LCE (BASF)	76,0
Коповидон	Сухое связующее	Kollidon® VA 64 Fine (BASF)	5,0
Кросповидон	Дезинтегрант	Kollidon® CL, CL-F, CL-SF, CL-M (BASF)	3,0
Магния стеарат	Лубрикант	MG Siel 1 (Bärlocher)	0,5

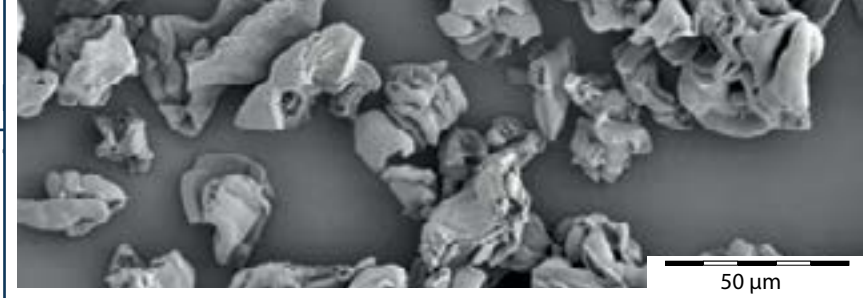


Рис. 1. Изображение Kollidon® CL, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 5 кВ)

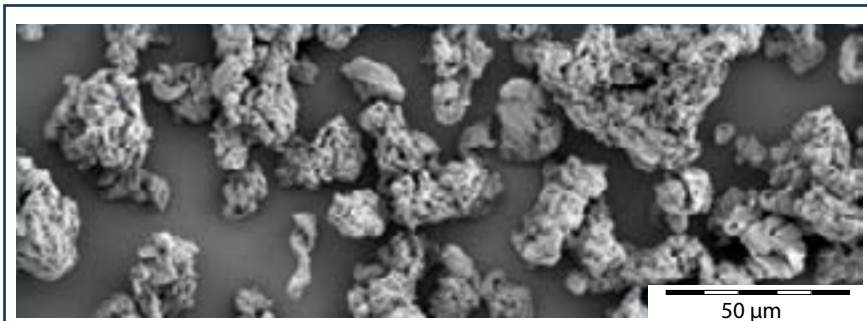


Рис. 2. Изображение Kollidon® CL-F, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 5 кВ)

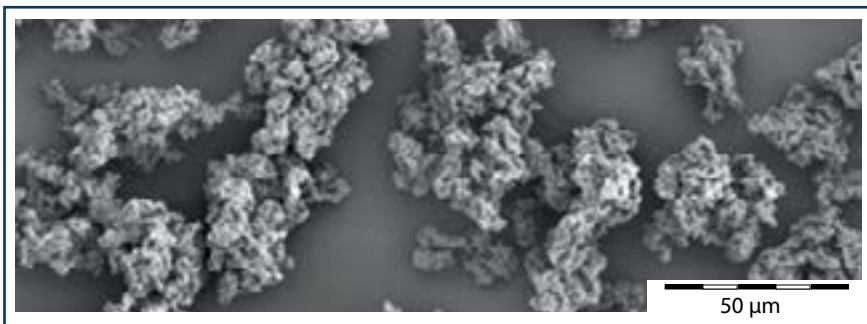


Рис. 3. Изображение Kollidon® CL-SF, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 5 кВ)

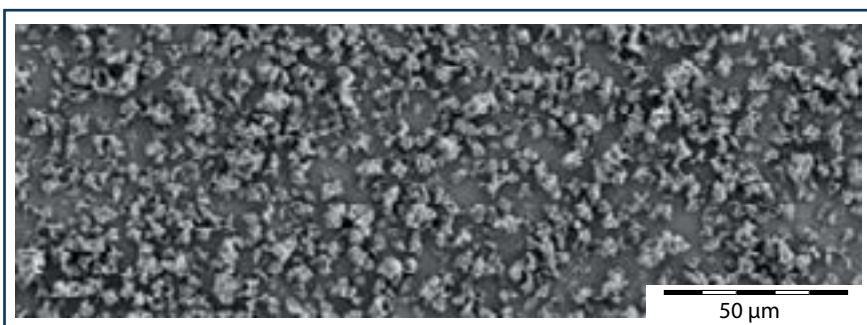


Рис. 4. Изображение Kollidon® CL-M, полученное с помощью растрового электронного микроскопа (РЭМ, вторичная электронная эмиссия, 5 кВ)

Установки для анализа размера частиц были следующими: время измерения/снимки – 5/5000 с, время фона/снимки – 5/5000 с, давление воздуха для диспергирования – 2,0 бар, метод расчета – Фраунгофер.

Дезинтегранты были также рассеяны в воде для определения размера их частиц в набухом состоянии. Измерение проводили с помощью системы подачи образца Hydro 2000 G со следующими установками: время измерения – 20 с, время фона – 5 с, пределы затемнения – 1,0% (нижний предел) и 20,0% (верхний предел), метод расчета – Фраунгофер.

Истинная плотность

После вакуумной сушки (10 мбар) в течение приблизительно 12 ч образцы в азотной атмосфере помещали в газовый пикнометр вместимостью около 10 см (Micromeritics, AccuPyc 1340). Истинную плотность гранул (n=3) измеряли при температуре $23,0\text{ °C} \pm 0,1\text{ K}$ и давлении заполнения 19,5 psig (фунт/кв. дюйм, манометрических). Анализ был остановлен при достижении 0,020 psig/мин [5]. Истинную плотность определяли для каждого компонента рецептуры (табл. 4).

Таблетирование

Все компоненты смесей для таблетирования просеивали через сито (ячейки размером 0,8 мм). Основные ингредиенты смешивали в барабанном смесителе Turbula® T2C в течение 8 мин, после чего добавляли магния стеарат и перемешивали в течение 2 мин.

Таблица 3.

Характерные значения гранулометрического состава всех проанализированных типов кросповидона в сухом и влажном (в скобках) состоянии

Продукт	$d_{0,1}$	$d_{0,5}$	$d_{0,9}$	$d_{4,3}$
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)

Прессование выполняли на однопунсонном эксцентрическом прессе Korsch XP 1, оснащенном плоскоцилиндрическими пуансонами с фасеткой диаметром 12,0 мм. Усилия прессования составляли 5,0, 7,5, 10,0, 12,5 и 15 кН (от 44,2 до 132,6 МПа) при скорости прессования 25 таблеток в 1 мин.

Образцы таблеток, полученные при каждом усилии прессования, анализировали с точки зрения высоты, диаметра и прочности на раздавливание. Полученные результаты затем использовали для оценки свойств таблетирования путем построения таких графиков [8 – 10]:

- График уплотняемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм^2) 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/мм^2) в зависимости от извлеченной твердой фракции (–).

Анализ таблеток

Анализ таблеток ($n=20$) проводили с помощью автоматического тестера (HT100, Sotax) с программным обеспечением q-doc 2,06. Время распадаемости каждого образца ($n=6$) определяли с помощью фармакопейного тестера распадаемости (Erweka ZT74). Средой тестирования был фосфатный буфер (рН 7,2) при температуре $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ K}$.

Результаты и обсуждение

Несмотря на наличие микрокристаллической целлюлозы в Рецептуре 1, которая сама по себе обладает некоторыми связующими свойствами в сухом виде, полученные значения прочности на растяжение были сравнительно низкими. Размер частиц кросповидона оказал значительное влияние на

Таблица 4. Значения истинной плотности всех ингредиентов, содержащихся в каждой рецептуре для таблетирования (средние значения, $n=3$)

Ингредиент	Коммерческое наименование	Истинная плотность, г/мл
Кофеин	Кофеин (безводный) гран. 0,2 – 0,5	1,444
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel® PH 102	1,539
Лактоза (гранулы)	Tablettose® 80	1,540
Лактоза (гранулы)	Ludipress® LCE	1,513
Коповидон	Kollidon® VA 64 Fine	1,268
Кросповидон	Kollidon® CL	1,321
Кросповидон	Kollidon® CL-F	1,316
Кросповидон	Kollidon® CL-SF	1,342
Кросповидон	Kollidon® CL-M	1,225
Магния стеарат	MG Siel 1	1,069

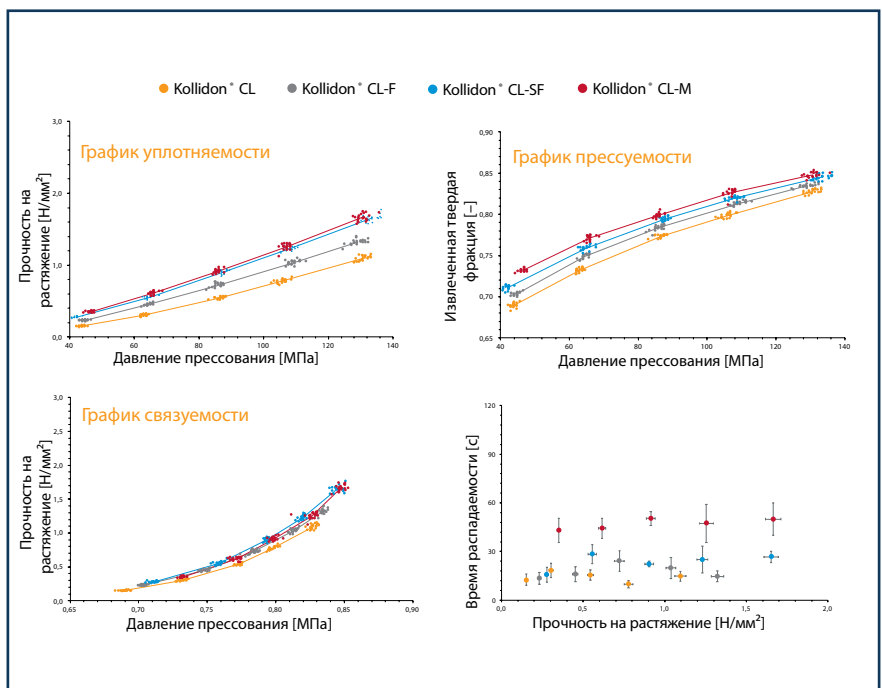


Рис. 5 (верхний ряд, слева). График уплотняемости (Рецептура 1): прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 6 (верхний ряд, справа). График прессуемости (Рецептура 1): извлеченная твердая фракция в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 7 (нижний ряд, слева). График связуемости (Рецептура 1): прочность на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 8 (нижний ряд, справа). Время распадаемости (Рецептура 1) в зависимости от прочности на растяжение (среднее значение \pm ст. отклонение, $n_x=20, n_y=6$)

прочность таблеток, поскольку уменьшение размера частиц привело к возрастанию прочности на растяжение практически с одинаковыми результатами для Kollidon® CL-SF и Kollidon® CL-M (рис. 5).

Данное явление было вызвано более низкой прессуемостью рецептур на основе крупных типов дезинтегранта. Согласно графику прессуемости наличие крупных частиц кросповидона препятствовало эффективному использованию энергии (давления прессования) для уплотнения порошка (рис. 6). Данная энергия была предположительно использована для вязкоэластичной деформации микрокристаллической целлюлозы, вследствие чего более стабильный кросповидон не был прессован. Таким образом, естественная по-

ристость неуплотненных частиц осталась неизменной, что привело к увеличению суммарной пористости (и снижению извлеченной твердой фракции) таблеток. При этом мелкие частицы оказывают дополнительный связующий эффект, способствующий улучшению прочности на растяжение таблеток, содержащих мелкие частицы кросповидона.

Все рецептуры были весьма схожи с точки зрения связуемости (рис. 7). Только Kollidon® CL обладал слегка более низкой связуемостью, но тем не менее в пределах, характерных для остальных дезинтегрантов.

Очень быстрая распадаемость наблюдалась в таблетках Рецептуры 1. Среднее время распадаемости составило менее 60 с, даже

при использовании микронизированного сорта Kollidon® CL-M (разрыхляющие свойства Kollidon® CL-M значительно снижаются при микронизации). Указанное явление было обусловлено наличием микрокристаллической целлюлозы, которая способствует распадеемости. В то же время добавление немикронизированных типов кросповидона привело к ускорению распадаемости и уменьшению времени распадаемости до менее 30 с. Как правило, не наблюдалось зависимости между свойствами распадаемости и прочностью таблеток на растяжение.

Интересно заметить, что таблетуемость Рецептуры 2 значительно отличалась от таковой Рецептуры 1. Уплотняемости всех рецептур, за исключением содержащей Kollidon® CL, были одинаковыми (рис. 9). По сравнению с рецептурой на основе микрокристаллической целлюлозы более высокие значения прочности на растяжение были получены во всем диапазоне давлений прессования.

Вероятно, в основном хрупкие ингредиенты Рецептуры 1 способствовали эффективному уплотнению частиц кросповидона. Извлеченные твердые фракции всех рецептур (при определенном давлении прессования) были весьма схожи (рис. 10). То же относится к связуемости (рис. 11). Более низкие значения наблюдались только для Kollidon® CL, что стало причиной более низкой прочности на растяжение таблеток на основе данного дезинтегранта.

Таблетки Рецептуры 2, содержащие Kollidon® CL-M, распались очень медленно, что указывает на снижение сильной дезинтегрирующей способности в связи с микронизацией. Все остальные типы привели к значительному ускорению высвобождения лекарственного вещества. Время распадаемости было наиболее коротким для рецептур на основе Kollidon® CL независимо от прочности на растяжение.

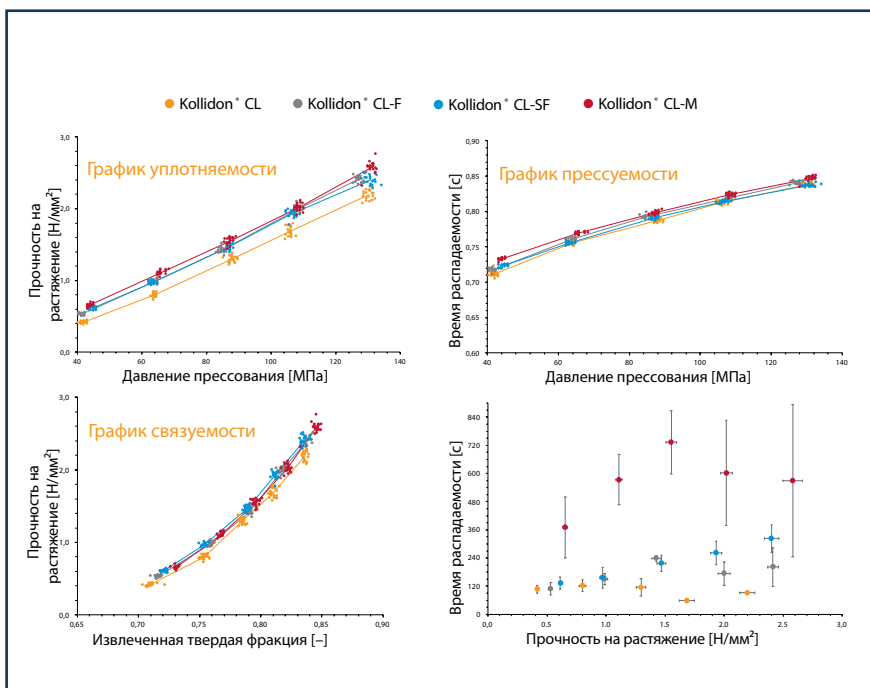


Рис. 9 (верхний ряд, слева). График уплотняемости (Рецептура 2): прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 10 (верхний ряд, справа). График прессуемости (Рецептура 2): извлеченная твердая фракция в зависимости от давления прессования (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 11 (нижний ряд, слева). График связуемости (Рецептура 2): прочность на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (индивидуальные значения и среднее значение, $n=20$)

Рис. 12 (нижний ряд, справа). Время распадаемости (Рецептура 2) в зависимости от прочности на растяжение (среднее значение \pm ст. отклонение, $n_x=20$, $n_y=6$)

Уместно отметить, что всего 3,0% кросповидона способно значительно изменить прессуемость и связуемость таблеток с получением весьма разных прочностей на растяжение. Поэтому при разработке лекарственного состава очень важен выбор подходящего типа дезинтегранта.

Заключение

Различные типы кросповидона были добавлены в концентрации всего 3,0% в рецептуры для таблетирования. Несмотря на низкое содержание, указанные ингредиенты оказали значительное влияние на прессуемость, прочность на растяжение и время распадаемости таблеток.

Влияние кросповидона на прочность таблеток на растяжение зависело от присутствия дополнительных ингредиентов в составе рецептуры. Весьма вероятно, что вязкоэластичная микрокристаллическая целлюлоза поглощает энергию прессования и предотвращает уплотнение кросповидона. В результате при увеличении размера частиц дезинтегранта прочность таблеток снижается, что

делает мелкие типы кросповидона (Kollidon® CL-F или Kollidon® CL-SF) наиболее рекомендуемыми для данных таблетлируемых рецептур.

Рецептуры, содержащие в основном хрупкие ингредиенты, способствуют надлежащему уплотнению кросповидона в процессе таблетирования, что приводит к снижению чувствительности свойств таблетирования к размеру частиц кросповидона. При этом мелкие типы (Kollidon® CL-F или Kollidon® CL-SF) позволяют получить несколько более прочные таблетки, в то время как Kollidon® CL приводит к ускорению распадаемости. В любом случае, все типы кросповидона могут быть рекомендованы для указанных таблетлируемых рецептур.

Наше сервисное предложение

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

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

Адрес для запроса образцов: pharmasolutionsrus@basf.com



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
info@tc-aurora.com

Список литературы:

1. Buhler V. Kollidon B®, Polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry; BASF SE, March 2008.
2. Kolter K., Fussnegger B., Meyer-Boehm K. New crospovidone grades with surprising disintegration activity; 33rd Annual Meeting & Exposition of the CRS; July 22 – 26, 2006; Vienna, Austria.
3. Agnese Th., Bang F., Cech Th., Mistry M. Evaluating various disintegrants regarding their performance in orally disintegrating tablet formulations; 1st European Conference on Pharmaceutics, April 13 – 14, 2015; Reims, France.
4. Herrmann C., Cech Th., Geiselhart V., Herting M.G., Mäder K. Evaluating micronised crospovidone as dry-binder in direct compression and roll compaction; 3rd Conference on Innovation in Drug Deliver; September 22 – 25, 2013; Pisa, Italy.
5. Bang F., Cech Th. Investigating the impact of particle size of different crospovidone grades on tablet characteristics; 9th PBP World Meeting; March 31 – April 3, 2014; Lisbon, Portugal.
6. Agnese Th., Bang F., Cech Th. Investigating the impact of particle size and content of cross-linked PVP onto the resulting tablet characteristics; 42nd CRS Annual Meeting & Exposition; July 26 – 29, 2015; Edinburgh, Scotland.
7. DIN EN ISO 1183-3 (Gas-Pyknometer).
8. 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.
9. 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.
10. 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.