

УДК 615.014

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-4-95-100

Жилякова Е.Т.
Агарина А.В.
Новикова М.Ю.
Иванова Л.Л.

**ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАГУСТИТЕЛЕЙ-ПРОЛОНГАТОРОВ
МАРОК КОЛЛИДОНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия
E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье проведен обзор и сравнительная характеристика различных марок поливинилпирролидона, широко используемого в современном промышленном производстве лекарственных средств. Выявлено, что основными свойствами данной группы вспомогательных веществ является способность влиять на растворимость действующих веществ и их высвобождение, выступать в качестве разрыхляющих, связывающих веществ, пленкообразователей и наполнителей, уменьшать раздражающий эффект некоторых субстанций (контактирующих со слизистыми оболочками), обеспечивать загущение и пролонгацию в составе офтальмологических лекарственных форм. Одним из главных производителей Коллидонов является немецкая фирма BASF, которая выпускает как нерастворимые марки поливинилпирролидона (Коллидон CL, Коллидон CL-M, Коллидон SR), так и водорастворимые (Коллидон 12 PF, Коллидон 17 PF, Коллидон 25, Коллидон 30, Коллидон 90 F, Коллидон VA 64). Благодаря обширному спектру свойств Коллидоны используются в составе большинства лекарственных форм, преимущественно таблеток (в том числе в составе покрытия), глазных капель и гелей.

Ключевые слова: поливинилпирролидоны; Коллидоны; вспомогательные вещества; фармацевтическая технология.

Zhilyakova E.T.
Agarina A.V.
Novikova M.Yu.
Ivanova L.L.

**APPLICATION OF DIFFERENT THICKENER-PROLONGATORS
OF THE KOLLIDON GRADES IN THE PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Belgorod State National Research University, Pobedy St., 85, Belgorod, 308015, Russia. E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Abstract

The article provides an overview and comparative characteristics of various polyvinylpyrrolidone grades, widely used in modern industrial production of drugs. It was found that the main characteristics of this group of adjuvants is the ability to influence the solubility of the active ingredients and their release, to act as disintegrants, binders, film formers and fillers to reduce the irritant effect of certain substances (in contact with mucous membranes), to provide thickening and prolongation of a part of ophthalmic formulations. One of the major manufacturers of Kollidon is a German company BASF, which produces insoluble polyvinylpyrrolidone grades (Kollidon CL, Kollidon CL-M, Kollidon SR), and water-soluble (Kollidon 12 PF, Kollidon 17 PF, Kollidon 25, Kollidon 30, Kollidon 90 F, Kollidon VA 64). Owing to their wide range of properties, Kollidons are used in most dosage forms, preferably tablets (including in the coating composition), eye drops and gels.

Keywords: polyvinylpyrrolidones; Kollidon; excipients; pharmaceutical technology

Введение

К современным вспомогательным веществам для фармацевтической технологии предъявляются все более жесткие требования – они должны не только обеспечивать необходимые физико-технологические свойства промежуточных продуктов производства, но и

зачастую влиять на растворимость субстанций, участвовать в создании сложных структур для модифицированного высвобождения активных компонентов, в некоторых случаях, быть апирогенными и сохранять свои свойства в широком диапазоне температур и значений pH.

Основная часть

В настоящее время известно более 6000 наименований вспомогательных веществ, используемых в фармацевтическом производстве, поэтому остро встает вопрос грамотного подбора определенных типов вспомогательных веществ, либо их комбинаций, обеспечивающих оптимизацию проведения технологического процесса и получения готовой лекарственной формы, соответствующей всем международным стандартам.

Среди множества вспомогательных веществ можно выделить производные винилпирролидона, проявляющих разнообразные свойства и относящиеся к разным группам вспомогательных веществ (загустители-пролонгаторы, связующие, пленкообразователи, солюбилизаторы, стабилизаторы и т.д.).

Одной из крупнейших фирм производителей поливинилпирролидонов является немецкая фирма BASF, выпускающая свою продукцию под наименованием Kollidon® с середины прошлого века [5]. Разнообразные свойства, проявляемые этой группой вспомогательных веществ диктуют необходимость систематизации и конкретизации данных, характеризующих их физико-химические и технологические характеристики, из которых вытекает способ и область применения этой группы вспомогательных веществ.

Цель работы: характеристика физико-химических и технологических свойств различных марок загустителей-прологаторов, производных винилпирролидона.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования является ассортимент различных марок вспомогательных веществ класса поливинилпирролидона, используемых в составе различных лекарственных форм. Исследования проводили посредством контент-анализа литературных данных, используя структурный и графический методы анализа.

Результаты и обсуждение

Фирмой BASF выпускаются Коллидоны с различными физико-химическими и технологическими характеристиками, что позволяет подобрать определенную марку для конкретного процесса и с заданными свойствами. Различные марки поливинилпирролидона (ПВП, Коллидона) получают в результате полимеризации N-винилпирролидона.

Структурная формула ПВП представлена на рис. 1.

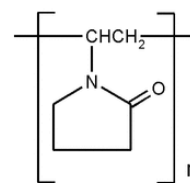


Рис. 1. Структурная формула поливинилпирролидона
Fig. 1. The chemical structure of polyvinylpyrrolidone

Механизм проведения реакции таков, что на завершающей стадии могут быть получены ПВП практически любой молекулярной массы. Растворимые марки Коллидона (Повидоны) относят сегодня к одним из наиболее универсальных и широко используемых в фармацевтической промышленности вспомогательных веществ. Нерастворимые виды (Кросповидоны) широко применяются в фармации, а так же для производства напитков в качестве набухающего губчатого полимера, обладающего селективными адсорбционными характеристиками. Такие характеристики, как способность улучшать распадаемость таблеток, гидрофилизировать нерастворимые лекарственные вещества, а так же адсорбироваться и образовывать комплексы, позволяют использовать их в качестве разрыхляющих, связующих веществ, а так же наполнителей. В настоящее время такие марки (Коллидон CL) считают одними из самых эффективных средств, обеспечивающих распадаемость таблеток [1, 5].

Водорастворимый Коллидон VA 64 часто используется в качестве связующего и пленкообразующего реагента, в особенности для твердых лекарственных форм.

Современный ассортимент растворимых марок Коллидона представлен следующими фармацевтическими продуктами: Коллидон 12 PF, Коллидон 17 PF, Коллидон 25, Коллидон 30, Коллидон 90 F. Аббревиатура «PF» обозначает «Pyrogen Free», что говорит о том, что продукт не содержит бактериальных эндотоксинов. Числовое значение (К) указывает на среднюю молекулярную массу, которая всегда является частью торгового названия.

Все марки Коллидона являются фармацевтически чистыми. Они представляют собой сыпучий белый или желтовато-белый порошок с частицами различного размера. Типичный запах продуктов неодинаков и зависит от метода их синтеза (например, Коллидон 25 и Коллидон 30 обладают слабым аммиачным запахом).

Все растворимые марки образуют водные растворы, обладающие очень слабым специфическим вкусом [5]. Одной из основных характеристик растворимых марок Коллидона является их универсальная растворимость в широком спектре растворителей от сильно гидрофильных, таких, как вода, до гидрофобных жидкостей, как бутанол. Режим и скорость растворения типичны для полимеров.

Для диспергирования и быстрого растворения без образования комков необходимо добавлять порошок к растворителю медленно и небольшими порциями при энергичном перемешивании. В особенности это правило применимо к Коллидонам с высокой молекулярной массой (Коллидон 90).

Добавление Коллидона не влияет на поверхностное натяжение и электропроводность растворов, содержащих ПАВ.

Вязкость водных растворов различных марок зависит от их средней молекулярной массы. Типичные значения вязкости приведены в таблице 1 [5].

Таблица 1

Типичные значения динамической вязкости 10% водных растворов марок Коллидона (капиллярный вискозиметр, 20°C)

Table 1

Typical dynamics of viscosity values for 10% aqueous solutions of the soluble Kollidon grades (capillary viscosimeter, 20°C)

| Марка Коллидона | Диапазон значений К (средняя молекулярная масса) | Типичный диапазон значений вязкости, мПа×с |
|-----------------|--|--|
| Коллидон 12 PF | 11-14 | 1,3-2,3 |
| Коллидон 17 PF | 16-18 | 1,5-3,5 |
| Коллидон 25 | 24-27 | 3,5-5,5 |
| Коллидон 30 | 28-32 | 5,5-8,5 |
| Коллидон 90 F | 86-92 | 300-700 |

Следует отметить, что вязкость растворов Коллидона в широком диапазоне не зависит от значения pH. Однако концентрированная соляная кислота увеличивает их вязкость, а концентрированные растворы щелочей осаждают повидон (при добавлении воды вновь растворяется). Вязкость спиртовых растворов намного выше вязкости водных.

При изготовлении как жидких, так и твердых лекарственных форм, важное значение имеет фракционный состав субстанций. В таблице 2. приведены типичные показатели размера частиц для отдельных марок растворимого Коллидона [5].

Таблица 2

Основные технологические характеристики водорастворимых марок Коллидона

Table 2

The main technological characteristics of the soluble Kollidon grades

| Марка Коллидона | Фракционный состав | | Насыпная плотность, г/мл | Плотность после уплотнения, г/мл |
|-----------------|--|--|--------------------------|----------------------------------|
| | Тонкая фракция (размер частиц < 50 мкм), % | Крупная фракция (размер частиц > 250 мкм), % | | |
| Коллидон 12 PF | - | - | 0,55-0,65 | 0,65-0,75 |
| Коллидон 17 PF | - | - | 0,40-0,50 | 0,50-0,60 |
| Коллидон 25 | 10 | <10 | 0,40-0,50 | 0,50-0,60 |
| Коллидон 30 | 10 | <10 | 0,38-0,48 | 0,45-0,55 |
| Коллидон 90 F | 10 | <20 | 0,40-0,50 | 0,55-0,65 |

Из таблицы видно, что марки Коллидона обладают хорошей сыпучестью и достаточно однородным фракционным составом, что оптимизирует технологические процессы.

Следует учитывать, что повидон - гигроскопичное вещество, и в зависимости от способа применения это качество может являться как достоинством, так и недостатком. При использовании в качестве связующего или клеящего вещества, это является достоинством, в то время как это качество нежелательно для вспомогательных веществ, используемых в составе суспензий для нанесений пленочных покрытий. При использовании Коллидонов в составе растворов и суспензий гигроскопичность не имеет существенного значения [5].

Структура Коллидона такова, что различные его марки образуют комплексные соединения с целым рядом веществ, включая фармакологически активные субстанции. Практически все такие комплексы растворяются в воде быстрее и легче, чем чистое лекарственное вещество (исключением являются, например, полифенолы) [6, 7].

В связи с широким диапазоном свойств, различные марки Коллидона находят применение при изготовлении практически всех лекарственных форм.

Легкая растворимость в воде и других растворителях применяется для влажной грануляции при изготовлении таблеток, для растворов, предназначенных для перорального и инъекционного введения, сиропов и капель, а так же нанесения пленочных покрытий на таблетки.

Склеивающая и связывающая способности особенно важны при таблетировании (влажная грануляция, сухое таблетирование, прямое прессование). Это свойство так же полезно для пленочных покрытий и адгезивных гелей [1, 4].

Способность образовывать пленки используется при нанесении пленочных покрытий на таблетки, в трансдермальных терапевтических системах и в аэрозольных лекарственных препаратах.

Сродство с гидрофильными и гидрофобными поверхностями важно при нанесении сахарных или пленочных покрытий [4].

Способность образовывать комплексы используется для увеличения растворимости лекарственных веществ (жидкие лекарственные формы), а так же с целью увеличения биодоступности (твердые лекарственные формы). Посредством образования комплексов, возможно снизить локальную токсичность некоторых лекарственных веществ.

Загущающая способность применяется в жидких лекарственных формах, предназначенных для перорального введения и местного применения (сиропах, суспензиях).

Практически все описанные свойства зависят от молекулярной массы. При ее увеличении уменьшается растворимость Коллидонов, а склеивающая способность, вязкость, и зачастую способность к комплексообразованию увеличиваются. Эта зависимость свойств от молекулярной массы делает возможным применение для каждой лекарственной формы или рецептуры оптимальной марки повидона, обладающей необходимыми свойствами.

Все растворимые марки Коллидона используются в растворах для офтальмологии. Коллидоны 17 PF, 25 и 30 обычно используют в глазных каплях, а высокомолекулярный Коллидон 90 F предпочтительно применять в растворах для контактных линз. Коллидон обычно добавляют в эти лекарственные формы в концентрациях от 2 до 10% [5].

Способность Коллидона к пленкообразованию и повышению вязкости растворов, а зачастую и способность к комплексообразованию, помогает удерживать раствор на поверхности глаза в течении более длительного времени. Такие свойства улучшают фармакотерапевтическое действие офтальмологических растворов, сокращают количество необходимых инстилляций, а так же используются в заменителях слезной жидкости.

Использование Коллидонов в технологии офтальмологических лекарственных средств так же повышает растворимость активных

субстанций [2], повышает стабильность суспензий (суспензия мефенамовой кислоты), снижает их раздражающее действие (капли оксиметазолина). Косвенным применением в офтальмологии является использование Коллидона 30 в шипучих таблетках очищающих средств для контактных линз [5].

С нерастворимыми марками Коллидона невозможно применить методику их идентификации по величинам молекулярных масс и значениям K , так как они абсолютно нерастворимы и определить их молекулярные массы невозможно. Такие продукты представлены Коллидоном CL и Коллидоном CL-M (тонкоизмельченным), которые представляют собой фармацевтически чистые продукты, которые являются белыми или почти белыми порошками и обладают пористой структурой с большой площадью поверхности. Эти продукты практически не обладают ни вкусом, ни запахом.

Выпускаемые марки различаются по физическим и технологическим характеристикам – способности к набуханию, насыпной плотности и размеру частиц, что иллюстрирует таблице 3 [5].

Таблица 3

Основные технологические характеристики нерастворимых марок Кросповидона

Table 3

The main technological characteristics of the insoluble Crosopovidone grades

| Марка Кросповидона | Фракционный состав | | | Насыпная плотность, г/мл | Плотность после уплотнения, г/мл |
|--------------------|--------------------|-------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|
| | < 15 мкм, % | < 50 мкм, % | > 250 мкм, % | | |
| Коллидон CL | - | < 60 | > 95 | 0,30-0,40 | 0,40-0,50 |
| Коллидон CL-M | > 90 | - | - | 0,15-0,25 | 0,30-0,40 |

Относительно небольшой размер частиц был выбран для Коллидона CL с целью минимизации изменений на поверхности таблеток, происходящих в результате воздействия атмосферной влаги и набухания, несмотря на то, что частицы более крупных размеров с их более высокой степенью набухания должны приводить к улучшению распадаемости.

Различные значения насыпной плотности позволяют подобрать определенную марку для конкретной области применения.

Одной из наиболее важных характеристик является способность к набуханию предсказуемым образом без образования геля. Давление набухания у Коллидона CL в воде примерно в два раза выше, чем у

тонкоизмельченного Коллидона CL-M. Наибольшее давление набухания достигнуто при размере частиц 106-125 мкм. В неполярных растворителях Кросповидон практически не набухает [5].

Так же, как и растворимые марки Коллидона, Коллидон CL и CL-M образуют комплексы и ассоциаты с большим числом молекул. Для большинства лекарственных веществ, степень комплексообразования такова, что обеспечивает увеличение скорости растворения. Благодаря своей способности образовывать комплексы, коллидоны используются в качестве активного компонента при лечении диареи, гастрита, язвы и грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Готовые лекарственные формы, имеющие в составе коллидоны, обладают высокой стабильностью, однако следует учитывать их гигроскопичность при подборе упаковок и условий хранения.

Исходя из того, что нерастворимые марки Коллидона обладают многими полезными свойствами, они нашли применение при производстве различных фармацевтических препаратов.

Важнейшее свойство – ускорение распада – используется при производстве таблеток, гранул, твердых желатиновых капсул. Способность образовывать комплексы применяется при производстве твердых и жидких лекарственных форм. Свойство Коллидона CL-M стабилизировать суспензии находит применение при производстве антибиотиков, антацидов и витаминных препаратов [5]. Кроме того, известно свойство Коллидона CL-M корректировать вкус препаратов [3].

Гигроскопичность используется для впитывания воды в препаратах, содержащих чувствительные к ней лекарственные вещества, что улучшает стабильность.

Несколько обособленное положение занимает Коллидон VA 64 (Коповидон), который производится с помощью полимеризации 6 частей винилпирролидона и 4 частей винилацетата (на что и указывают цифры в названии). Структурная формула представлена на рис. 2.

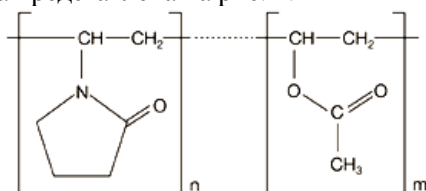


Рис. 2. Структурная формула Коллидона VA 64
Fig. 2. The chemical structure of Kollidon VA 64

В результате получается растворимый в воде полимер с цепочечной структурой. Представляет собой желтовато-белый порошок с тонкоизмельченными частицами и хорошей сыпучестью. Обладает слабым характерным запахом и слабым вкусом в водных растворах. Как и растворимые Коллидоны, Коповидон обладает универсальной растворимостью.

Применение основывается главным образом на его хорошей связующей и пленкообразующей способности, сродстве к гидрофильным и гидрофобным поверхностям и относительно низкой гигроскопичности. Благодаря этим свойствам используется в качестве вспомогательного вещества при производстве гранул и таблеток, в качестве связующего при прямом прессовании, в пленочных покрытиях, в качестве защитного слоя и дополнительного покрытия таблеток-ядер, в качестве пленкообразующего реагента в аэрозольных препаратах [5, 11].

Среди марок Коллидона так же выделяют Коллидон SR, представляющий собой смесь полимеров поливинилацетата и повидона в соотношении 8+2. Структурная формула представлена на рис. 3.

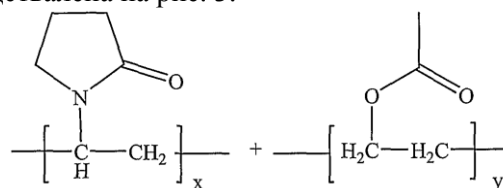


Рис. 3. Структурная формула Коллидона SR
Fig. 3. The chemical structure of Kollidon SR

Эта марка Коллидона представляет собой слегка желтый сыпучий порошок. Из-за наличия гидрофобных винилацетатных групп нерастворим в воде. Это делает его подходящим для применения в матричных формах с модифицированным высвобождением активного компонента, с использованием технологии прямого прессования, влажной грануляции или экструзии [1, 10].

Заключение

На основе анализа литературных данных выявлено, что в настоящее время выпускается широкий ассортимент производных пирролидона, относящихся к различным группам вспомогательных веществ: наполнителей, связующих, пленкообразователей, солюбилизаторов, разрыхляющих, модифицирующих высвобождение и обеспечивающих пролонгацию терапевтического действия активных компонентов. Коллидоны в

зависимости от типа обладают различными физико-химическими и технологическими характеристиками, что позволяет подобрать определенную марку для конкретной лекарственной формы с определенными заданными свойствами.

Список литературы

1. Егoшина Ю.А., Пoцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естественнoзнания. 2009. № 10. С. 11-14.

2. Жилякова Е.Т., Баскакова А.В., Новикова М.Ю. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира // Фундаментальные исследования. 2013. № 6. С. 646-650.

3. Лиходед В.А., Марванова А.В., Пупыкина К.А. О возможности использования нового вспомогательного вещества Kollidon CL-M в технологии стоматологических карандашей, содержащих фитопрепарат // Медицинский вестник Башкортостана. 2010. № 2. С. 94-96.

4. Ahmed H. Elshafeey, Elshaimaa Sami I. Preparation and In-vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Extended Release Compression Coated Tablets of Fenoterol Hydrobromide // Pharmaceutical Science Technology. 2008 Vol. 9, №3. Pp. 1016-1024.

5. Buhler V. Kollidon – polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9th Ed. Ludwigshafen: BASF SE, 2008. 330 p.

6. De Mello Costa A. R., Marquifavel F.S. Quercetin-PVP K25 solid dispersions. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. Vol. 104, № 1. Pp. 273-278.

7. Hosono T., Tsuchiya S., Matsumary H. Formation of complex compound with PVP. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. Vol. 7, № 2. Pp. 824-826.

8. Kasperek R., Zimmer L. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2016. Vol. 29, № 2. Pp.71-78.

9. Nurnberg E. Using of different excipients in direct compression. Pharmaceutical Industry. 2006. Vol. 5, № 1. Pp. 291-304.

10. Sahoo J., Murthy P., Biswal S. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon SR. Pharmaceutical Science Technology. 2009. Vol. 10, № 1. Pp. 27-33.

11. Tres F., Treacher K. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. Molecular Pharmaceutics. 2016. Vol. 13, № 3. Pp. 50-56.

References

1. Egoshina Ju.A., Potselueva L.A. Modern excipients in tablet production. The success of modern science. 2009. № 10. Pp. 11-14.

2. Zhilyakova E.T., Baskakova, A.V., Novikova M.Yu. Development of technological methods to enhance

the solubility of acyclovir. Fundamental research. 2013. № 6. Pp. 646-650.

3. Likhoded V.A., Marvanova A.V., Pupykina K.A. On the possibility of using the novel excipient Kollidon CL-M technology in dental sticks containing phytopreparation. Medical bulletin of Bashkortostan. 2010. № 2. Pp. 94-96.

4. Ahmed H. Elshafeey, Elshaimaa Sami I. Preparation and In-vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Extended Release Compression Coated Tablets of Fenoterol Hydrobromide. Pharmaceutical Science Technology. 2008 Vol. 9, №3. Pp. 1016-1024.

5. Buhler V. Kollidon – polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9th Ed. Ludwigshafen: BASF SE, 2008. 330 p.

6. De Mello Costa A. R., Marquifavel F.S. Quercetin-PVP K25 solid dispersions. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. Vol. 104. № 1. Pp. 273-278.

7. Hosono T., Tsuchiya S., Matsumary H. Formation of complex compound with PVP. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. Vol. 7, № 2. Pp. 824-826.

8. Kasperek R., Zimmer L. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2016. Vol. 29, № 2. Pp.71-78.

9. Nurnberg E. Using of different excipients in direct compression. Pharmaceutical Industry. 2006. Vol. 5, № 1. Pp. 291-304.

10. Sahoo J., Murthy P., Biswal S. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon SR. Pharmaceutical Science Technology. 2009. Vol. 10, № 1. Pp. 27-33.

11. Tres F., Treacher K. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. Molecular Pharmaceutics. 2016. Vol. 13, № 3. Pp. 50-56.

Жилякова Елена Теодоровна заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Агарина Александра Викторовна аспирант второго года обучения кафедры фармацевтической технологии

Новикова Марина Юрьевна доцент кафедры фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент

Иванова Лариса Леонидовна ассистент кафедры фармацевтической технологии

Zhilyakova Elena Teodorovna Doctor of Pharmacy, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology, Professor

Agarina Aleksandra Viktorovna PhD Student of the second year of study, Department of Pharmaceutical Technology

Novikova Marina Yurievna PhD in Pharmacy, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Associate Professor

Ivanova Larisa Leonidovna Assistant Lecturer, Department of Pharmaceutical Technology