

Полимеры

BOAI NKY PHARMACEUTICALS LTD.

■ Herbert Ulmer, Ph. D. organic/polymer chemistry, Chief Scientist at NKY Pharmaceuticals Ltd.
 ■ Н. Ключева, руководитель проекта «Фарма» ООО «Витэк»

NKY Pharmaceuticals Ltd. является крупнейшей компанией по разработке и производству полимеров группы поливинилпирролидона (ПВП) в Китае. В апреле 2013 года компанией было завершено строительство нового завода с мощностями по производству ПВП до 12000 тонн/год и ПВМ/МА сополимеров – до 2500 тонн/год. Строгое соблюдение правил производства cGMP делает NKY надежным партнером для производителей фармацевтических, косметических и пищевых продуктов.

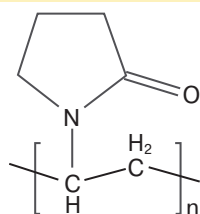
Ассортиментный портфель NKY Pharmaceuticals включает в себя: гамма-бутиролактон, 2-пирролидон, НВП мономер, ПВП, коповидон, сополимеры ВП/ВА, кросповидон, комплекс ПВП-йод, дериваты винилового эфира и ПВМ/МА сополимеров. NKY Pharmaceuticals Ltd. является единственной китайской компанией, способной производить ПВП К-12, К-60, К-90 и К-120 в виде порошков.

Продукты NKY Pharmaceuticals соответствуют требованиям всех современных фармакопей (USP / NF, EP, JP и BP, и т.д.) для максимального удобства наших клиентов по всему миру.

ПОЛИМЕРЫ ГРУППЫ N-ВИНИЛПИРОЛИДОНА

Продукты линейки полимеров поливинилпирролидона (ПВП, кросповидон, VA64 Коповидон) производства NKY широко используются в фармацевтической отрасли в качестве вспомогательных веществ, пригодных для широкого спектра лекарственных форм.

Поливинилпирролидон KoVidone® K (ПВП, пovidон, CAS No. 9003-39-8)



ПВП KoVidone® K являются нетоксичными и не раздражающими биосовместимыми полимерами, свободными растворимыми в воде, спирте и большинстве полярных органических растворителей. Данные полимеры обладают превосходными пленкообразующими и адгезивными свойствами, инертны и химически стабильны.

Исходя из молекулярной массы полимера и вязкости в воде, продукты данной серии классифицируются на основе их К-значения.

Таблица 1. Типы ПВП KoVidone® K

KoVidone®	К-значение	Mv**
K12*	10.2 – 13.8	3,000 – 7,000
K15*	12.75 – 17.25	8,000 – 12,000
K17*	15.3 – 18.36	10,000 – 16,000
K25	22.5 – 27.0	30,000 – 40,000
K30	27 – 32.4	45,000 – 58,000
K60	54 – 64.8	270,000 – 400,000
K90	81 – 97.2	1,000,000 – 1,500,000

*Доступны апирогенные типы

** Mv – это молекулярная масса полимера, определяющая его вязкость

Применение KoVidone® K

- **Связующее:** подходит для влажной и сухой грануляции, прямого прессования при производстве таблеток. Улучшает прессуемость порошков. Может вводиться в таблетлируемую массу в виде порошка или водного, спиртового или водно-спиртового растворов;
- **Солубилизатор:** подходит для пероральных и парентеральных препаратов, улучшает растворимость трудно водорастворимых субстанций в твердо-дисперсных системах;
- **Адгезив и связующее:** используется для нанесения покрытия с АФИ на носитель, например, сахарные пеллеты;
- **Суспендирующий, стабилизирующий или модифицирующий вязкость агент:** применяется в пероральных или наружных суспензиях и растворах;
- **Диспергатор и анти-кристаллизующий агент:** в жидких пероральных и парентеральных лекарственных формах.

Применение KoVidone® K30 внутрицветических таблетках с высоким содержанием ДВ

При производстве таблетокнутрицветиков с высоким содержанием плохо прессуемых порошков KoVidone® K30 может быть использован в качестве эффективного связующего. Добавление небольшого количества KoVidone® K30 значительно улучшает прессуемость полученной массы для таблетирования (Таблица 2, Рис. 1).

Таблица 2. Состав таблеткинутрицветика

Компонент	Содержание
Порошок экстракта	90%
KoVidone® K30	2%
PolyKoVidone® XL	4%
SiO ₂	3%
Магния стеарат	1%

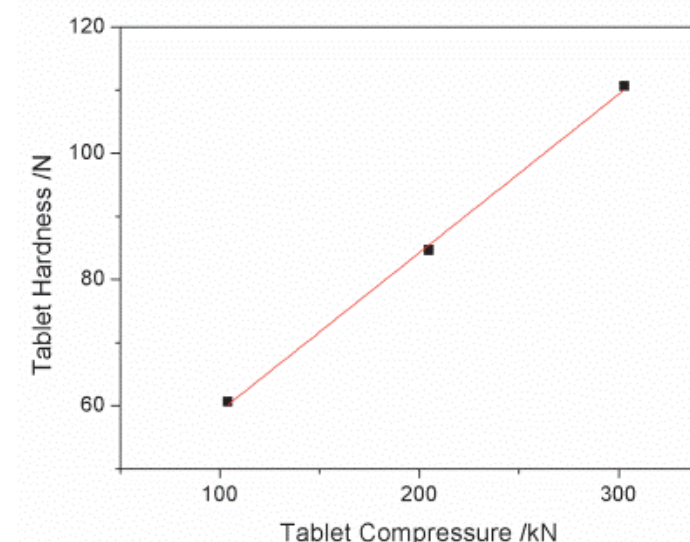


Рис. 1. Профиль прессуемости таблеткинутрицветика

Применение KoVidone® K30 в пленочных покрытиях

Добавление KoVidone® K30 в состав пленочных покрытий на основе ГПМЦ помогает эффективно уменьшить вязкость раствора ГПМЦ, и в то же время никак не влияет на результирующий профиль гидратации готовой пленки (Рис. 2).

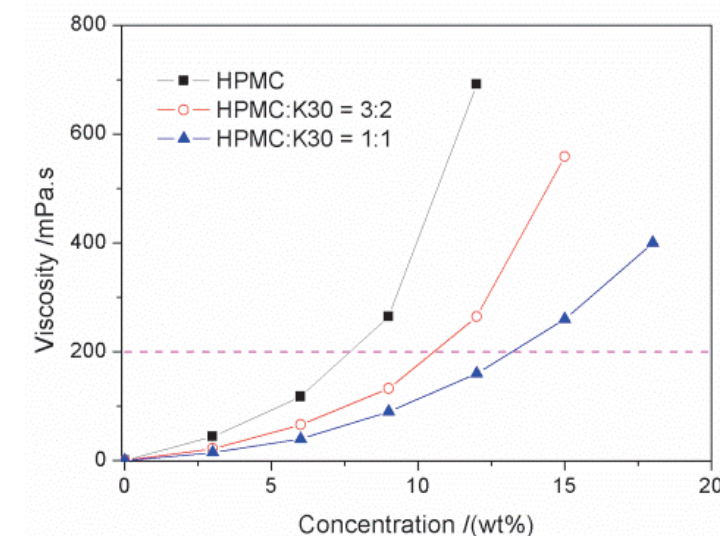


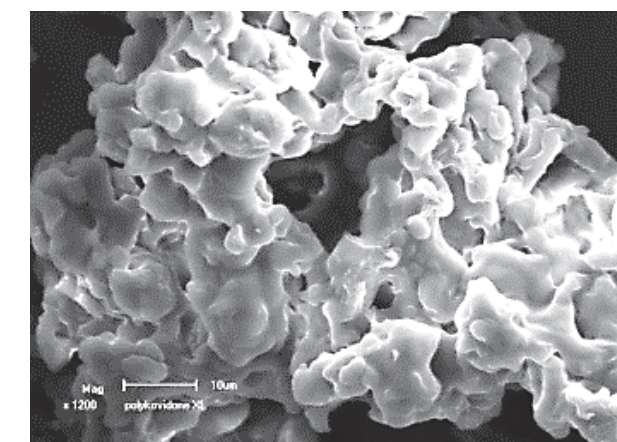
Рис. 2. Влияние KoVidone® K30 на вязкость раствора ГПМЦ

Кросповидон PolyKoVidone® (CAS No. 9003-39-8, 25249-54-1)

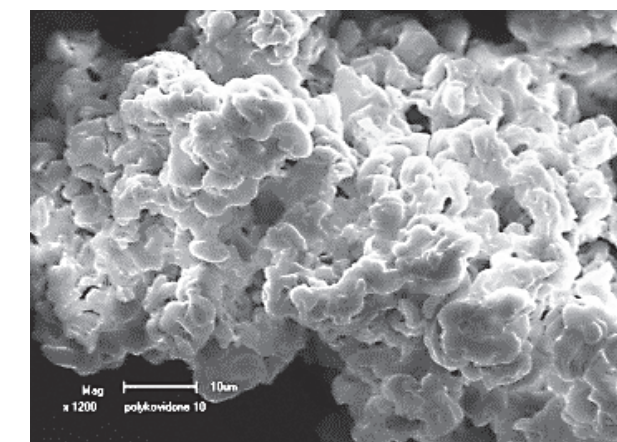
Кросповидон PolyKoVidone® представляет собой гигроскопичный порошок, который не растворяется в воде. Он быстро набухает в воде без образования геля. Введение порошка в состав таблеток улучшает текучесть и пластичность таблетлируемой массы. Кросповидон является неионогенным и химически инертным полимером.

В зависимости от распределения частиц по размеру, различают два типа кросповидонов: тип А и В (Рис. 3).

Рис. 3. Типы кросповидонов.



XL - Тип А: 50–300 мкм



10 - Тип В: 10–50 микрон

Применение кросповидона PolyKoVidone®:

- **Супердезинтегрант:** благодаря превосходным характеристикам набухания в воде, PolyKoVidone® может быть использован в качестве супер-разрыхлителя для процессов влажной и сухой грануляции. Высокая капиллярная активность кросповидона обеспечивает быстрое высвобождение действующего вещества без нежелательного гелеобразования (Таблица 3, Рис. 4).

■ **Солюбилизатор:** PolyKovidone® увеличивает растворимость плохо растворимых лекарственных средств.

■ **Стабилизатор суспензий:** PolyKoVidone® повышает вязкость и улучшает свойства дисперсии для уменьшения скорости седиментации активного вещества и повышает редисперсность указанного осадка. Подходит для жидких и быстрорастворимых пероральных препаратов.

■ **Комплексообразующий агент для АФИ:** PolyKoVidone® может стабилизировать активные ингредиенты в фармацевтических продуктах, улучшая растворимость и биодоступность лекарственного средства.

Таблица 3. Состав таблетки

Компоненты	Соотношение
Дезинтегрант	99%
Магния стеарат	1%
Сила прессования (KN)	Твердость таблетки (N)
25	>60

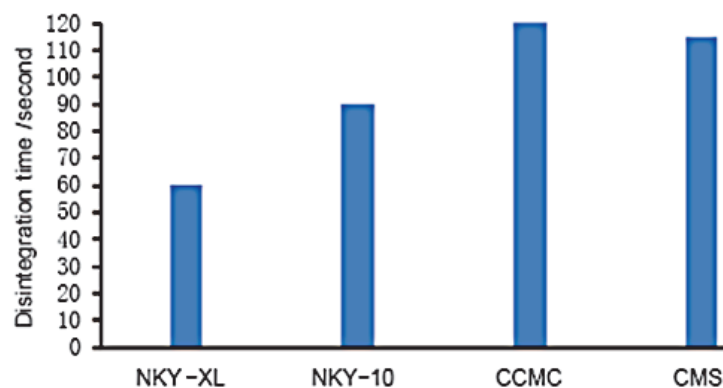


Рис. 4. Сравнение времени распадаемости для различных разрыхлителей

Влияние типа кросповидона PolyKovidone® на профиль растворения действующего вещества на примере индометацина

Размер частиц кросповидона PolyKovidone® оказывает значительное влияние на профиль высвобождения индометацина. Как более крупные, так и более мелкие частицы замедляют высвобождение АФИ. Таким образом, в зависимости от типа PolyKovidone®, используемого в рецептуре, можно отрегулировать профиль высвобождения действующего вещества в соответствии с конкретной задачей, стоящей перед разработчиком (Таблица 4, Рис. 5).

Таблица 4. Состав таблетки

Компоненты	Соотношение
Индометацин	15%
Лактоза	27%
МКЦ	27%
Крахмал	22%
KoVidone® K30	3%
PolyKoVidone®	4%
Магния стеарат	1%
Тальк	1%

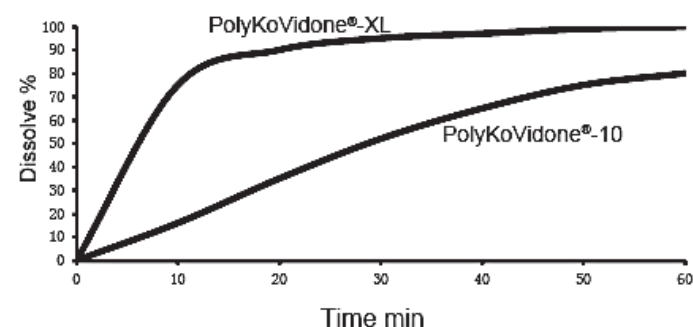
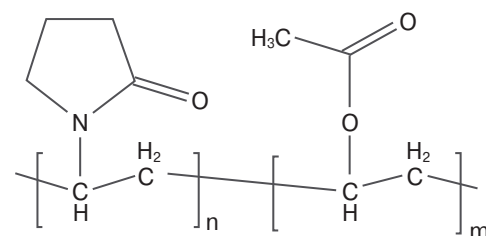


Рис. 5. Влияние типа PolyKovidone® на профиль растворения индометацина

Коповидон KoVidone® VA64 (CAS No. 25086-89-9, содержание винилацетата 35.3-41.0%)



Кополимер KoVidone® VA64 представляет собой порошок, растворимый в воде, спирте и полярных органических растворителях. Наличие гидрофобных винилацетатных групп делает этот полимер менее гигроскопичным по сравнению с повидонами. Коповидон KoVidone® VA64 обладает более низкой температурой стеклования по сравнению с KoVidone® K (ПВП) и образует прозрачные, пластичные водорастворимые пленки.

Применение коповидона KoVidone® VA64:

- **Водорастворимое связующее для таблеток:** отличный водорастворимый связующий материал подходит для влажного или сухого гранулирования. Особенно хорошо подходит для прямого прессования (Рис. 6).
- **Пленкообразователь:** используется для создания проницаемых пленочных покрытий и сахарных покрытий для таблеток; предотвращает

растрескивание и уменьшает чувствительность к влаге; обеспечивает хорошую адгезию пленки, её эластичность и прочность.

■ **Порообразующий агент:** используется для маскировки вкуса и как компонент матрицы для контролируемого высвобождения.

■ **Солюбилизующий агент:** используется для улучшения биодоступности и растворимости АФИ в технологиях твердо-дисперсных систем.

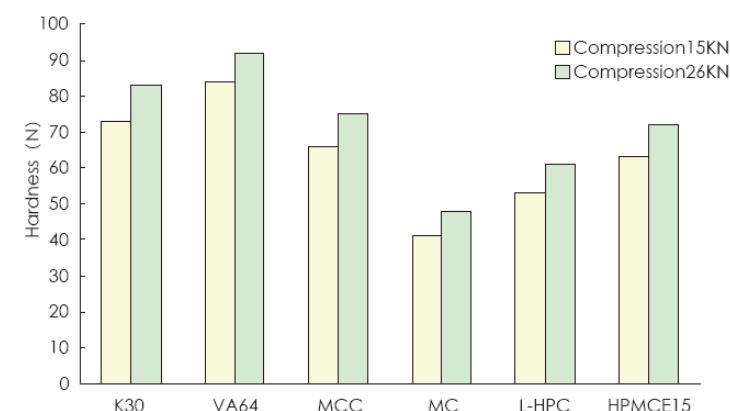


Рисунок 6. Сравнение прессуемости фармацевтических связующих веществ

Снижение вязкости растворов ГПМЦ с помощью коповидона KoVidone® VA64

Добавление коповидона KoVidone® VA64 к растворам ГПМЦ в пленочных покрытиях может эффективно уменьшить вязкость раствора (Рис. 7) при одновременном улучшении характеристик получаемой пленки путем увеличения силы пленкообразования, повышения адгезии, увеличения пластичности и блеска.

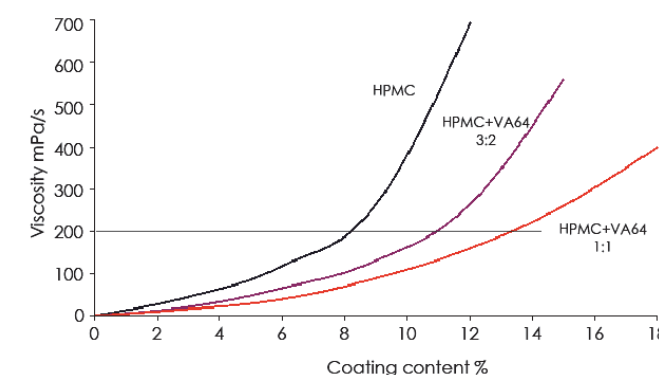


Рис. 7. Снижение вязкости раствора ГПМЦ с помощью коповидона KoVidone® VA64

Улучшение биодоступности нимодипина путем экструзии горячим расплавом с KoVidone® VA64

Благодаря более низкой температуре стеклования Tg, коповидон KoVidone® VA64 особенно подходит для разработки систем твердых дисперсий при помощи экструзии горячим расплавом (Рис. 8).

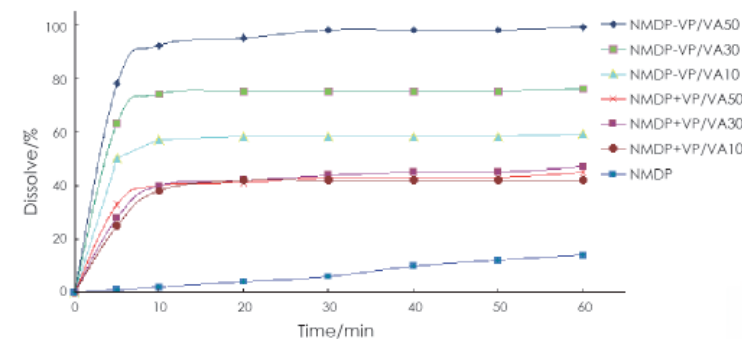


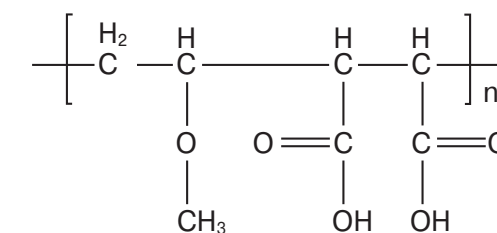
Рис. 8. Профиль высвобождения АФИ из экструдата нимодипин/KoVidone VA64, полученного путем экструзии горячим расплавом.

Экструзия горячим расплавом (ЭГР) представляет собой новый метод получения фармацевтических лекарственных форм. ЭГР используется для повышения скорости растворения плохо растворимых лекарственных веществ, а также для производства таблеток и продуктов для наружного применения с медленным или контролируемым высвобождением.

В этом производственном процессе не используется растворитель, препарат экструзируется с подходящим полимерным носителем. Процесс экструзии переводит кристаллические вещества в аморфную форму, которая помогает улучшить растворимость и биологическую доступность АФИ, а также повысить стабильность готовой лекарственной формы.

СОПОЛИМЕРЫ МЕТИЛВИНИЛОВОГО ЭФИРА / МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

OraRez® W (сополимер метилвинилового эфира / малеиновой кислоты, CAS No. 25153-40-6)



OraRez® W является биологически совместимым водорастворимым пленкообразующим полимером, имеющим превосходные биоадгезивные и мукоадгезивные свойства. В дополнение к своим адгезионным свойствам, полимер является отличной хелатирующей системой. Полимер OraRez® W может добавляться в рецептуры, чтобы способствовать растворению и удержанию активных веществ в средствах для ухода за полостью рта и кожей. Полимер является полианионом, имеющим два различных pKa.

Применение:

- Удержание действующих веществ на слизистой ткани;
- Водорастворимые и безболезненные в применении адгезивные системы (например, буккальные пленки);

- Растворение и удержание лекарственных веществ в ротовой полости (Рис. 9);
- ПВМ/МА-комплексные системы для контролируемого высвобождения;
- Гидрогелевые перевязочные и раневые покрытия.

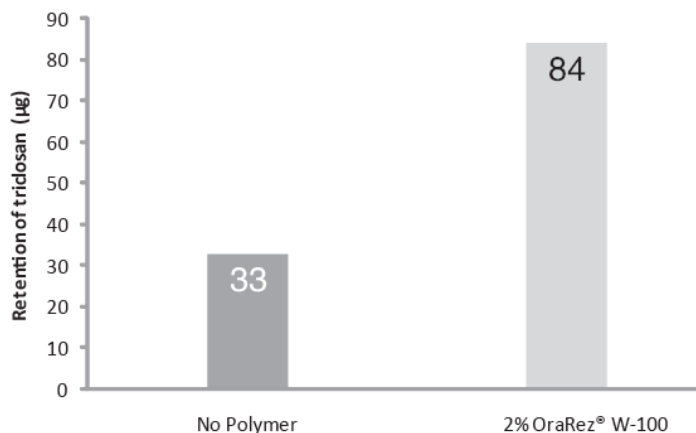
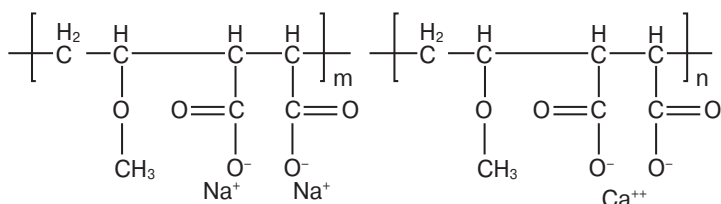


Рисунок 9. Улучшенная солюбилизация и удержание активного вещества триклозан

OraRez® MS (смешанная натриево-кальциевая соль метилвинилового эфира / малеиновой кислоты, CAS No. 62386-95-2)



OraRez® MS является биосовместимым, водорастворимым полимером, обладающим превосходными биоадгезионными и мукоадгезивными свойствами. Мостики кальциевой соли усиливают когезионные взаимодействия внутри полимера, что приводит к образованию псевдо-сшивок и увеличивает долговечность адгезионного эффекта.

Применение:

- Биоадгезивы и мукоадгезивы (Рис. 10);
- Гели для фиксации протезов;
- Раневые покрытия;
- Защитные плёнки для кожи;
- Доставка действующего вещества;
- Лечение язв ротовой полости.

Mucosal Adhesion

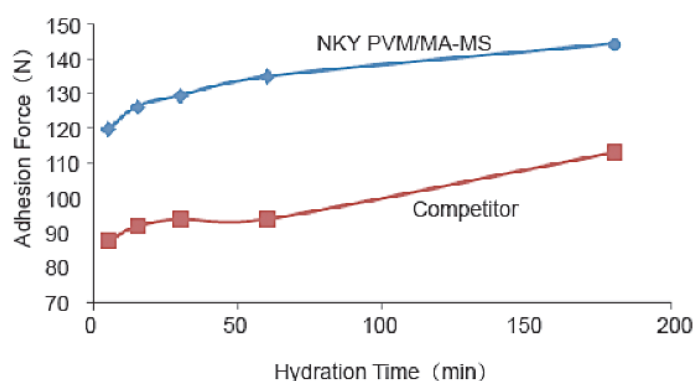


Рис. 10. Мукозальная адгезия OraRez® MS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С созданием R&D центра в Боаи и технического научно-исследовательского центра в Тяньцзине, NKY сфокусировали свое внимание на исследовании и разработке новых продуктов и технологий, чтобы предлагать новые решения и создавать ценность для своих клиентов. Мы постоянно стремимся стать самым надежным партнером, предоставляя материалы, которые отвечают наиболее строгим требованиям к качеству и улучшают свойства готового продукта.

Представители компании Boai NKY Pharmaceuticals Ltd.:

Российская Федерация
и страны Таможенного союза

ООО «Витэк»

Россия, 107497, Москва,
ул. Иркутская, 11, корп. 1,
Телефон/факс: +7 (495) 589-34-55
office@witec.ru
www.witec.ru



Украина

ООО «ВИТЭК ИНДАСТРИАЛ»

Украина, 65101, Одесса,
ул. 25-й Чапаевской дивизии, 6/1, оф. 134,
Телефон/факс: +380 (48) 777-91-73, 705-16-01
info@witec.com.ua
www.witec.com.ua

