

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 661.122, 615.015.12, 615.457.1

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-338-345

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА КАК ЗАГУСТИТЕЛЕЙ-ПРОЛОНГАТОРОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ РАСТВОРАХ

STUDY OF THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF POLYVINYLPIRROLIDONE DERIVATIVES AS THICKENING AGENTS IN OPHTHALMIC SOLUTIONS

Е.Т. Жилиякова, А.В. Агарина, М.Ю. Новикова, Е.Ю. Тимошенко
E. T. Zhilyakova, A. V. Agarina, M. Yu. Novikova., E. Yu. Timoshenko

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Belgorod National Research University, 85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail 652681@bsu.edu.ru

Аннотация

В статье представлена характеристика загустителей-продонгаторов группы поливинилпирролидона (коллидона). Выявлено, что они представлены растворимыми и нерастворимыми марками, обладающими широким диапазоном свойств, что обуславливает их широкое применение в различных отраслях фармацевтической промышленности (связующие, стабилизаторы, солубилизаторы, пленкообразователи, дезинтегранты, пролонгаторы, комплексообразователи (детоксиканты). В рамках подбора загустителя для офтальмологической лекарственной формы интерес представляют растворимые марки (*Коллидон 17, 25, 30, 90* и *VA 64*) с целью подбора оптимального пролонгатора, возможного к применению в офтальмологических растворах; указанные марки проанализированы по показателям: плотность, значение pH, кинематическая и динамическая вязкость и прозрачность. Выявлена зависимость данных показателей от марки пролонгатора и его концентрации. Так, самой перспективной маркой поливинилпирролидона оказался *Коллидон 90* в концентрации от 5%, водные растворы которого позволяют достичь необходимого загущения и пролонгации при наименьших концентрациях.

Abstract

In the article the characteristic of thickeners-prolongators of polyvinylpyrrolidone (kollidon) is presented. It has been found that they are presented by soluble and insoluble grades having a wide range of properties, which causes their wide application in various branches of the pharmaceutical industry (binders, stabilizers, solubilizers, film formers, disintegrants, prolongants, complexing agents (detoxicants). With the selection of a thickener for ophthalmic drug forms of interest are soluble grades (*Kollidon 17, 25, 30, 90* and *VA 64*) in order to select the optimal prolongator possible for use in the ophthalmic solutions, these grades were analyzed by the parameters: density, pH, kinematic and dynamic viscosity and transparency. The dependence of these indices on the brand of the prolongator and its concentration was found.

So the most promising brand of polyvinylpyrrolidone was *Kollidon 90* in 5% concentration, aqueous solutions which allows to achieve the necessary thickening and prolongation at the lowest concentrations.

Ключевые слова: офтальмология, лекарственные препараты, глазные капли, пролонгаторы, производные поливинилпирролидона.

Keywords: ophthalmology, medicinal preparations, eye drops, prolongators, derivatives of polyvinylpyrrolidone.

Введение

Согласно данным статистики Всемирной организации здравоохранения [2014], во всем мире около 285 миллионов человек страдают от нарушений работы зрительного аппарата, из которых 39 миллионов являются слепыми и 246 миллионов имеют пониженное зрение. При этом наиболее распространёнными офтальмологическими заболеваниями являются катаракта, глаукома, конъюнктивиты различной этиологии, травмы и ожоги глаз. Для терапии офтальмологических патологий применяются медикаментозное лечение, хирургическая и лазерная коррекция, физиотерапевтические процедуры. В большинстве случаев предпочтение отдается медикаментозному лечению или оно применяется на начальном этапе (ранние стадии катаракты, глаукомы, конъюнктивиты) [Глаукома. Национальное руководство, 2013; Кански, 2006; Фламмер, Моцаффари, 2010], а преобладающей лекарственной формой при лечении офтальмопатологий – жидкие лекарственные средства в форме глазных капель, на долю которых приходится около 75.6% [Жилякова и др., 2010].

Основным недостатком глазных капель была и остаётся низкая биодоступность из-за незначительной вязкости офтальмологических систем, рекомендаций к которой до выхода XIII издания «Государственной фармакопеи Российской Федерации» (ГФ XIII) не приводились в нормативной документации. Слишком низкое значение вязкости приводит к быстрому вымыванию препарата слезой, что снижает желаемый терапевтический эффект, а также диктует необходимость увеличения количества инстилляций и создает неудобства для пациентов [Технология и стандартизация лекарственных средств, 2000]. Одним из технологических решений этой проблемы может быть создание систем с вязкостью, обеспечивающей необходимое для контакта лекарственного средства с тканями глаза время. В связи с этим представляется рациональным создание информационного массива, включающего данные, характеризующие основные группы пролонгаторов, используемых в фармацевтической технологии, и изучение их физических, физико-химических и биофармацевтических характеристик.

На основе полученных данных можно проводить отбор пролонгаторов для создания новых составов современных глазных капель. Критерием пролонгированности может служить вязкость системы. Этот критерий впервые был введен в ГФ XIII и составляет от 5 до 150 сПз [Государственная фармакопея Российской Федерации, 2015]. Однако, по нашим данным, критерием вязкости глазных капель является вязкость в диапазоне 10–18 сПз. Таким образом, основным критерием потенциального использования пролонгаторов как загустителей для создания комплексных современных глазных капель является вязкость высокомолекулярных полимерных соединений. Гармонизированные требования к глазным каплям предусматривают соответствие их характеристик требованиям мировых фармакопей, поэтому не менее важным показателем является значение pH-среды. Так как средой для всех составов глазных капель служит вода, оптимальным является pH, близкий к нейтральному – 7.2–7.4, поэтому важной характеристикой пролонгаторов-загустителей, кроме вязкости, является и pH среды растворов.

Перспективными вспомогательными веществами представляются производные поливинилпирролидона (ПВП), объединенные под маркой *Коллидоны*. Различные марки поливинилпирролидона получают в результате полимеризации N-винилпирролидона. Структурная формула ПВП представлена на рисунке 1.

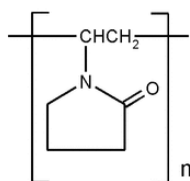


Рис. 1. Структурная формула поливинилпирролидона
Fig. 1. The structural formula of polyvinylpyrrolidone

Деление по типам основано на значениях молекулярной массы производных поливинилпирролидона, что позволяет подобрать оптимальную марку для конкретного процесса. Коллидоны – это сыпучие белые или желтовато-белые порошки с частицами различного размера (50–250 мкм). Коллидоны представлены растворимыми (повидоны) и нерастворимыми марками (кросповидоны). К нерастворимым маркам коллидонов относятся *Коллидона CL* и *Коллидона CL-M* (тонкоизмельченный), *Коллидон SR*. Применяются преимущественно в качестве комплексообразующих, улучшающих распадаемость вспомогательных веществ, а также стабилизаторов суспензий [Buhler, 2008; Sahoo et al., 2009]. Для данного исследования наибольший интерес представляют растворимые марки коллидона по причине их способности к загущению и пролонгации.

Современный ассортимент растворимых марок коллидона представлен следующими фармацевтическими продуктами: *Коллидон 12*, *Коллидон 17*, *Коллидон 25*, *Коллидон 30*, *Коллидон 90*. Основная характеристика повидонов – универсальная растворимость в широком спектре растворителей. Типичный запах продуктов неодинаков и зависит от метода их синтеза (например, *Коллидон 25* и *Коллидон 30* обладают слабым аммиачным запахом) [Егошина, Поцелуева, 2009; Buhler, 2008]. 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) [Жилякова и др., 2013; De Mello Costa, Marquiasavel, 2011; Friedrich et al., 2006; Hosono et al., 2008].

Склеивающая способность применяется в таблетировании [Kasperek, Zimmer, 2016; Nurnberg, 2006]; средство с гидрофильными и гидрофобными поверхностями, а также способность к пленкообразованию применяются при нанесении пленочных покрытий и при создании трансдермальных систем [Ahmed et al., 2008].

Обособленное положение занимает *Коллидон VA 64 (Коповидон)*, который производится с помощью полимеризации 6 частей винилпирролидона и 4 частей винилацетата. Его применение основывается главным образом на хорошей связующей и пленкообразующей способности, средстве с гидрофильными и гидрофобными поверхностями и относительно низкой гигроскопичности [Kotler, 2000; Tres, 2016].

Благодаря широкому диапазону свойств коллидоны используются как связующие компоненты, пленкообразователи, солюбилизаторы, загустители, пролонгаторы. Все водорастворимые марки коллидона используются в офтальмологических растворах. *Коллидоны 17, 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% [Buhler, 2008].

Цель исследования – изучение загустителей-пронгаторов группы поливинилпирролидона, применяемых в офтальмологических растворах.

Задачи исследования:

1. Охарактеризовать производные поливинилпирролидона как группу вспомогательных веществ в фармацевтической технологии.
2. Изучить физико-химические свойства повидонов.
3. Обосновать использование повидонов в качестве загустителей-пронгаторов в составе офтальмологических растворов.

Материалы и методы исследования

В работе использованы водорастворимые марки поливинилпирролидона (ПВП): *Коллидон 17, Коллидон 25, Коллидон 30, Коллидон 90, Коллидон VA 64* – производства фирмы BASF, Германия.

Определение вязкости, значения pH, плотности, а также прозрачности проводили согласно следующим методикам общих фармакопейных статей: ОФС.1.2.1.0015.15 Вязкость, ОФС.1.2.1.0004.15 Ионметрия, ОФС.1.2.1.0014.15 Плотность, ОФС.1.2.1.0007.15 Прозрачность и степень мутности жидкостей, ОФС.1.2.1.0007.15 ГФ XIII издания [Государственная фармакопея Российской Федерации, 2015].

Модельные образцы получены методом прямого растворения в воде дистиллированной рассчитанного количества ПВП при перемешивании с использованием магнитной мешалки. В таблице 1 представлены модельные образцы и концентрации поливинилпирролидона в растворе.

Таблица 1
Table 1

Модельные образцы и их концентрации, используемые для исследования
Model samples and their concentrations, used for research

Марка пролонгатора		Номер образца														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Триада 1	Коллидон 17.%	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 17.%	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 17.%	-	-	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Триада 2	Коллидон 25.%	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 25.%	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 25.%	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Триада 3	Коллидон 30.%	-	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 30.%	-	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-
	Коллидон 30.%	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	-	-	-
Триада 4	Коллидон VA64.%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
	Коллидон VA64.%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-
	Коллидон VA64%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-
Триада 5	Коллидон 90.%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.5	-	-
	Коллидон 90.%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-
	Коллидон 90.%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.5

Результаты и их обсуждение

Определение вязкости. Согласно данным ГФ XIII издания, оптимальная кинематическая вязкость глазных капель находится в пределах 5–15 сСт (но не должна превышать 150 сСт) [2015], при этом литературные источники конкретизируют эти показатели для пролонгированных капель, рекомендуя соблюдать кинематическую вязкость в диапазоне 15–30 сСт [Георгиевский, Конев, 2000]. Согласно литературным данным, вязкость водных растворов коллидона увеличивается с увеличением молекулярной массы (по причине большего сопротивления движению молекул в растворителе), практически не зависит от значения pH растворяющей среды.

В качестве измерительного прибора использован стеклянный капиллярный вискозиметр ВПЖ-2 с диаметром капилляра 1.31 мм.

Для оценки коллидонов по способности к загущению приготовлены модельные растворы различных концентраций, которые стремились подобрать таким образом, чтобы результирующие значения кинематической вязкости находились в пределах 25 сСт. Графики зависимости кинетической вязкости образцов 1–15 марок коллидонов от концентрации представлен на рисунках 2 и 3.

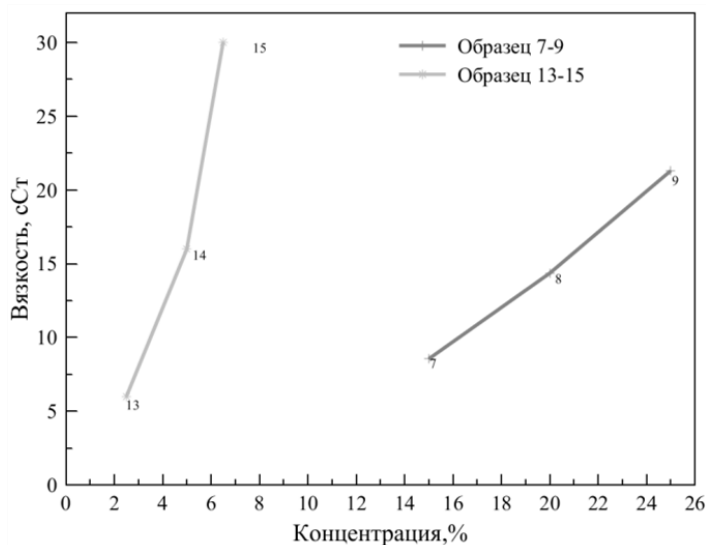


Рис. 2. График зависимости кинетической вязкости образцов 1–6 и 10–12 марок коллидонов от концентрации

Fig. 2. Graph of dependence of the kinetic viscosity of samples 1–6 and 10–12 of Kollidon grades on concentration

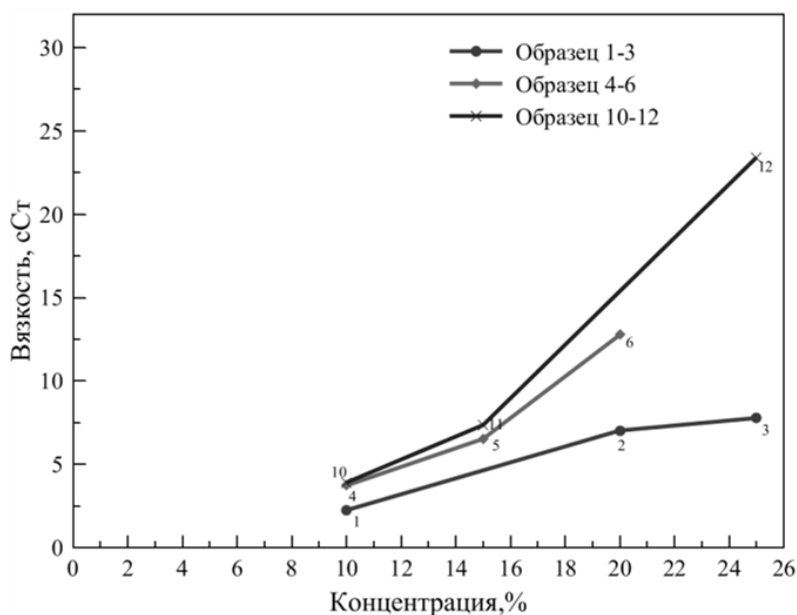


Рис. 3. График зависимости кинетической вязкости образцов 7–9 и 13–15 марок коллидонов от концентрации

Fig. 3. Graph of dependence of the kinetic viscosity of samples 7–9 and 13–15 of kollidon grades on concentration

Графики рисунков 2 и 3 иллюстрируют зависимость кинетической вязкости образцов от концентрации ПВП в составе модельных растворов. Образцы объединены в триады по принципу принадлежности марки пролонгатора к одной группе. При анализе кривой зависимости вязкости образцов 1–3 от концентрации установлено, что наибольшая вязкость у

образца 3 – достигает 7.78 сСт. Однако при использованных концентрациях этого значения недостаточно для обеспечения оптимального требуемого загущающего эффекта. Образцы 4–6 показали более высокие значения концентрации, вязкость возрастала от 3.27 до 12.77 сСт и достигла наибольшего значения у образца 6. Последний образец перспективен для использования в пролонгированных офтальмологических растворах. Вязкость образцов 7–9 находилась в диапазоне 8.55–21.30 сСт и увеличивалась прямо пропорционально в зависимости от концентрации раствора образца (наибольшая концентрация выявлена при анализе образца 9, который удовлетворяет требованиям, предъявляемым к ВМС-пролонгаторам). При анализе образцов 10–12 установлено, что их вязкость находится в диапазоне 3.91–23.41 сСт (наибольшее значение соответствует образцу 12, применение которого возможно в качестве пролонгатора при анализе показателя «вязкость»).

Наибольшее значение вязкости при наименьших концентрациях пролонгатора наблюдалась при анализе образцов 13–15, вязкость которых составляет 6.05–30.02 сСт. Образец 14 перспективен для создания пролонгированного офтальмологического раствора (вязкость – 16.01 сСт).

Определение pH. Измерение проведено с использованием иономера лабораторного И-160, снабженного комбинированным стеклянным электродом и термокомпенсатором.

При анализе образцов выявлены следующие значения pH: образцы 1-3 – 4,13-4,21; образцы 4-6 – 3,52-3,67; образцы 7-9 – 3,71-3,74; образцы 10-12 – 3,74-4,02; образцы 13-15 – 4,18-4,42. Как видно из полученных данных, значение pH всех образцов находится в слабокислой области, что требует при создании офтальмологического раствора на их основе добавления буферных растворов и регуляции значения кислотности готовой лекарственной формы для создания среды, близкой к нейтральной.

Определение прозрачности. Исследование проведено визуальным методом путем сравнения с эталонным раствором. Выявлено, что все образцы прозрачны, однако до стадии фильтрации встречаются механические включения.

Стоит отметить, что степень окраски уменьшается с увеличением молекулярной массы ПВП, входящего в состав образца, и варьирует от желтой до бесцветной. Так, окраска образцов 1–3 желтая, образцов 4–12 светло-желтая, образцов 13–15 бесцветная.

Определение плотности. Проведено методом 3 с помощью ареометра. Плотность образцов варьирует незначительно, находится в диапазоне 1.012–1.079 г/см³.

В таблице 2 обобщены результаты исследования по показателям «плотность», «вязкость», «значение pH» и «прозрачность».

Таблица 2
Table 2

Сводная таблица значений исследованных показателей модельных образцов
Summary table of the values of the investigated indicators of model samples

№ образца	Значение плотности, г/см ³	Значение кинематической вязкости, сСт	Значение динамической вязкости, сПз	Значение pH	Прозрачность
1	2	3	4	5	6
1	1.012	2.23	2.57	4.13	Соответствует
2	1.071	7.03	7.53	4.20	Соответствует
3	1.093	7.78	8.50	4.21	Соответствует
4	1.017	3.73	3.79	3.52	Соответствует
5	1.027	6.53	6.70	3.65	Соответствует
6	1.040	12.77	13.29	3.67	Соответствует
7	1.026	8.55	8.78	3.71	Соответствует
8	1.037	14.36	14.89	3.73	Соответствует
9	1.047	50.61	52.99	3.74	Соответствует



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
10	1.016	3.91	3.97	4.02	Соответствует
11	1.026	7.36	7.55	3.96	Соответствует
12	1.031	23.41	24.14	3.74	Соответствует
13	1.053	6.33	6.67	4.18	Соответствует
14	1.062	16.01	17.00	4.42	Соответствует
15	1.079	30.02	32.39	4.31	Соответствует

Проанализировав данные, приведенные в таблице 2, можно сделать вывод о том, что для создания пролонгированной офтальмологической системы перспективны образцы 8–9, 12 и 14, среди которых можно выделить образец 14, содержащий в составе высокомолекулярной *Коллидон 90* (от 5%), т.к. коллидоны этой марки обеспечивают оптимальное загущение при наименьших концентрациях, а также образуют прозрачные бесцветные растворы. Ввиду того, что все образцы создают растворы, имеющие рН, смещенное в слабокислую сторону, необходима дополнительная корректировка кислотности при создании готовой лекарственной формы.

Выводы

1. Поливинилпирролидоны представляют собой группу вспомогательных веществ, полученных в ходе полимеризации винилпирролидона. Широко применяются в современной фармацевтической промышленности. Нерастворимые марки применяются в составе дезинтегрантов, стабилизаторов и солюбилизаторов. Растворимые марки нашли применение в качестве связующих и пленкообразующих веществ, загустителей-продлонгаторов и солюбилизаторов.

2. В ходе исследований проанализированы физико-химические свойства растворимых марок коллидона (*Коллидон 17*, *Коллидон 25*, *Коллидон 30*, *Коллидон 90*, *Коллидон VA 64*) производства фирмы BASF, Германия. Выявлено, что водные растворы коллидонов прозрачны, рН всех образцов находится в слабокислой области (3.52–4.42), кинематическая вязкость зависит от концентрации и находится в пределах от 2.23 до 50.61 сСт (динамическая вязкость – 2.57–52.99 сПз) при плотности от 1.012 до 1.093 г/см³.

3. Подобраны оптимальные образцы для использования в качестве загустителей в составе офтальмологической лекарственной формы: образцы 8-9, 12 и 14, среди которых самым перспективным является образец 14 (*Коллидон 90* в концентрации от 5%), который при наименьшей концентрации обеспечивает необходимое загущение, а следовательно и потенциальную пролонгацию эффекта лекарственной формы, а также препятствие вымыванию препарата слезой.

Список литературы

References

1. Всемирная организация здравоохранения. Электронный ресурс. URL: <http://www.who.int/ru> (15 августа 2017)
Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija [World Health Organization]. Jelektronnyj resurs. URL: <http://www.who.int/ru>. (in Russian)
2. Георгиевский В.П., Конев Ф.А. 2000. Технология и стандартизация лекарств. Том 2. Харьков, РИРЕГ, 784.
Georgievskij V.P., Konev F.A. 2000. Tehnologija i standartizacija lekarstv [Technology and standardization of medicines]. Tom 2. Har'kov, RIREG, 784. (in Russian)
3. Глаукома. Национальное руководство. Под ред. Е.А. Егорова. 2013. М., ГЭОТАР Медиа, 824.
Glaukoma. Nacional'noe rukovodstvo [Glaucoma. National leadership]. Pod red. E.A. Egorova. 2013. M., GJeOTAR Media, 824.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Ч. 2, 2015. Электронная книга. URL: <http://femb.ru> (14 августа 2017).

- Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii [State pharmacopeia of Russian Federation]. 13-e izd. Ch. 2, 2015. Jelektronnaja kniga. URL: <http://femb.ru>. (in Russian)
5. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. 2009. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве. Успехи современного естествознания, 10: 11–14.
- Egoshina Ju.A., Pocelueva L.A. 2009. Sovremennye vspomogatel'nye veshhestva v tabletochnom proizvodstve [Modern excipients in tablet production]. Uspehi sovremennogo estestvoznanija, 10: 11–14. (in Russian)
6. Жилиякова Е.Т., Баскакова А.В., Новикова М.Ю. 2013. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира. Фундаментальные исследования, 6: 646–650.
- Zhiljakova E.T., Baskakova A.V., Novikova M.Ju. 2013. Razrabotka tehnologicheskoi metodiki povyshenija rastvorimosti aciklovira [Development of a technological method for increasing the solubility of acyclovir]. Fundamental'nye issledovanija, 6: 646–650. (in Russian)
7. Жилиякова Е.Т., Новиков О.О., Акопова В.В., Попов Н.Н., Гончаров И.Ю., Бондарев А.В. 2010. Исследование поверхности и морфологии мягких контактных линз с целью создания офтальмологической терапевтической системы доставки лекарственного препарата к тканям глаза. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация, 22 (93): 73–76.
- Zhiljakova E.T., Novikov O.O., Akopova V.V., Popov N.N., Goncharov I.Ju., Bondarev A.V. 2010. Issledovanie poverhnosti i morfologii mjagkih kontaktnyh linz s cel'ju sozdanija oftalmologicheskoi terapevticheskoi sistemy dostavki lekarstvennogo preparata k tkanjam glaza [Investigation of the surface and morphology of soft contact lenses for the purpose of creating an ophthalmic therapeutic system for drug delivery to the eye tissues]. Nauchnye vedomosti BelGU. Serija: Medicina. Farmacija, 22 (93): 73–76. (in Russian)
8. Кански Д. 2006. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. М., Логосфера, 744.
- Kanski D. Klinicheskaja oftalmologija: sistematizirovannyj podhod. 2006 [Clinical ophthalmology: a systematic approach]. М., Logosfera, 744. (in Russian)
9. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. 2000. Харьков, РИРЕГ, 784.
- Tehnologija i standartizacija lekarstv [Technology and standardization of medicines] / Pod red. V.P. Georgievskogo, F.A. Koneva. 2000. Har'kov: RIREG: 784. (in Russian)
10. Фламмер М., Моцаффари М. 2010. Современная патогенетическая концепция глаукомной оптической нейропатии. Глаукома, 4: 3–15.
- Flammer M., Moccafari M. 2010. Sovremennaja patogeneticheskaja koncepcija glaukomnoj opticheskoi nejropatii [Modern pathogenetic concept of glaucomatous optic neuropathy]. Glaukoma, 4: 3–15. (in Russian)
11. Ahmed H. Elshafeey, Elshaimaa Sami I. 2008. Preparation and In-vivo Pharmacokinetic Study of a Novel Extended Release Compression Coated Tablets of Fenoterol Hydrobromide. Pharmaceutical Science Technology, 9 (3): 1016–1024.
12. Buhler V. 2008. Kollidon - polyvinylpyrrolidone excipients for the pharmaceutical industry. 9th Ed. Ludwigshafen: BASF SE: 330.
13. De Mello Costa A.R., Marquiafavel F.S. 2011. Quercetin-PVP K25 solid dispersions. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 104 (1): 273–278.
14. Friedrich H., Fussnegger B., Kolter K., Bodmeier R. 2006. Dissolution rate improvement of poorly water-soluble drugs obtained by adsorbing solutions of drugs in hydrophilic solvents onto high surface area carriers. Eur. J. Pharm Biopharm, 62 (2): 171–177.
15. Hosono T., Tsuchiya S., Matsumary H. 2008. Formation of complex compound with PVP. Journal of Pharmaceutical Sciences, 7 (2): 824–826.
16. Kasperek R., Zimmer L. 2016. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 29 (2): 71–78.
17. Kolter K., Klick D., 2000. Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon VA 64. Drug. Dev. Ind. Pharm, 26 (11): 1159–1165.
18. Nurnberg E. 2006. Using of different excipients in direct compression. Pharmaceutical Industry, 5 (1): 291–304.
19. Sahoo J., Murthy P., Biswal S. 2009. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon SR. Pharmaceutical Science Technology, 10 (1): 27–33.
20. Tres F., Treacher K. 2016. Indomethacin-Kollidon VA64 Extrudates: A Mechanistic Study of pH-Dependent Controlled Release. Molecular Pharmaceutics, 13 (3): 50–56.