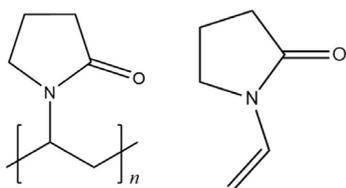


### Untersuchung der Zersetzungsgase des pharmazeutischen Hilfsstoffs PVP mit Hilfe einer an die thermische Analyse gekoppelten Emissionsgasanalyse

Wang Fang, Applikationslabor Shanghai, und Dr. Carolin Fischer, Applikationslabor Selb

#### Einleitung

Polyvinylpyrrolidon (PVP) ist ein wasserlösliches Polymermaterial mit einzigartigen physikochemischen Eigenschaften. Seit seiner Entdeckung Mitte des 20. Jahrhunderts hat es sich aufgrund seiner hervorragenden Löslichkeit, Filmbildung, Biokompatibilität und Stabilität rasch zu einem der drei wichtigsten neuen pharmazeutischen Hilfsstoffe im Bereich der Arzneimittel entwickelt. Es kann als Co-Lösungsmittel in Tabletten, Granulaten und Injektionen sowie als Co-Fluxionsmittel in Kapseln verwendet werden. Darüber hinaus dient es als Dispergiermittel für flüssige Formulierungen und Farbstoffe, als Stabilisator für Enzyme und hitzeempfindliche Arzneimittel sowie als Co-Fällungsmittel für schwer lösliche Arzneimittel. Es wird auch als Dekontaminationsmittel in ophthalmischen Arzneimitteln und als Schmiermittel verwendet. Durch eine radikalische Polymerisationsreaktion kann N-Vinylpyrrolidon (NVP) zu Polyvinylpyrrolidon (PVP) polymerisiert werden. Dabei wirken sich die Reinheit und Qualität von NVP direkt auf die Leistung von PVP aus (Strukturformeln PVP und NVP siehe Abbildung 1).



1 PVP-Strukturformel (links), NVP-Strukturformel (rechts)

#### Experimentelle Parameter

Die Testprobe war ein weißes PVP-Pulver. Die Prüfung wurde mit einer NETZSCH STA *Jupiter*<sup>®</sup> durchgeführt, die mit einem Bruker *INVENIO* gekoppelt war. Bei dieser Methode werden während der thermogravimetrischen Messung freigesetzten Produkte mithilfe eines

Spülgases durch eine beheizte Transferleitung transportiert. Anschließend gelangen sie in eine Gaszelle, die sich im optischen Pfad eines Infrarotspektrometers befindet. Dadurch können die entweichenden Substanzen mittels des Detektors des Infrarotspektrometers (FTIR) direkt hinsichtlich ihrer Struktur analysiert und identifiziert werden. Durch die Kopplung einer Thermowaage und eines FT-IRs werden gleichzeitig die Änderung der Probenmasse mit steigender Temperatur sowie die funktionellen Gruppen der freigesetzten Gase gemessen. Die Messbedingungen sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1 TG-FT-IR-Messbedingungen

Geräte	STA <i>Jupiter</i> <sup>®</sup> Bruker <i>INVENIO</i>
Probenthalter	TG Typ S
Temperaturprogramm	RT - 675 °C
Heizrate	10 K/min
Tiegel	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 300 µl, offen
Probenmasse	39,77 mg
Gasatmosphäre	Stickstoff
Gasflussrate	70 ml/min
<b>FT-IR-Messparameter</b>	
Spektraler Bereich	4000 - 650 cm <sup>-1</sup>
Auflösung	4 cm <sup>-1</sup>
Scan-Modus	Mittelung von 16 Scans pro Spektrum
Detektor	TE-DLaTGS

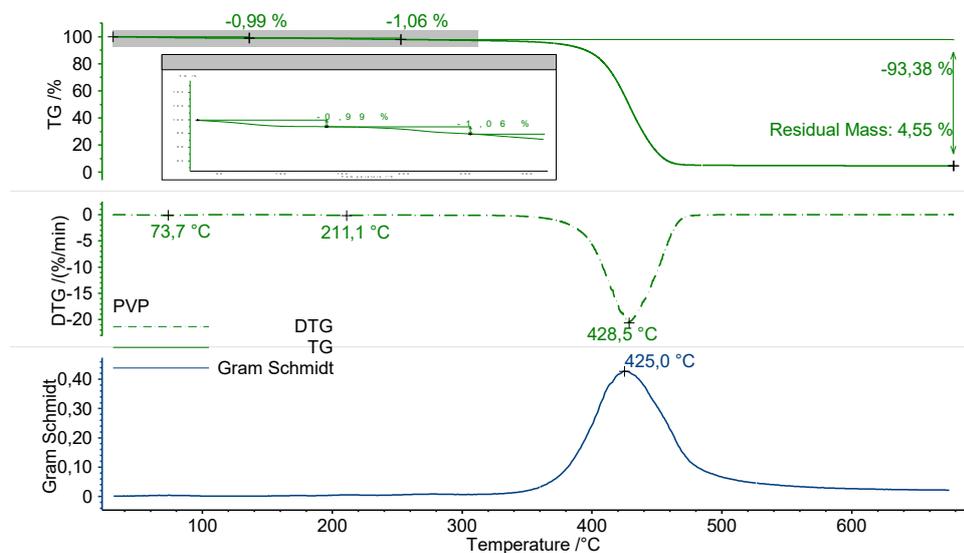
## APPLICATIONNOTE Untersuchung der Zersetzungsgase des pharmazeutischen Hilfsstoffs PVP mit Hilfe einer an die thermische Analyse gekoppelten Emissionsgasanalyse

### Ergebnisse und Diskussion

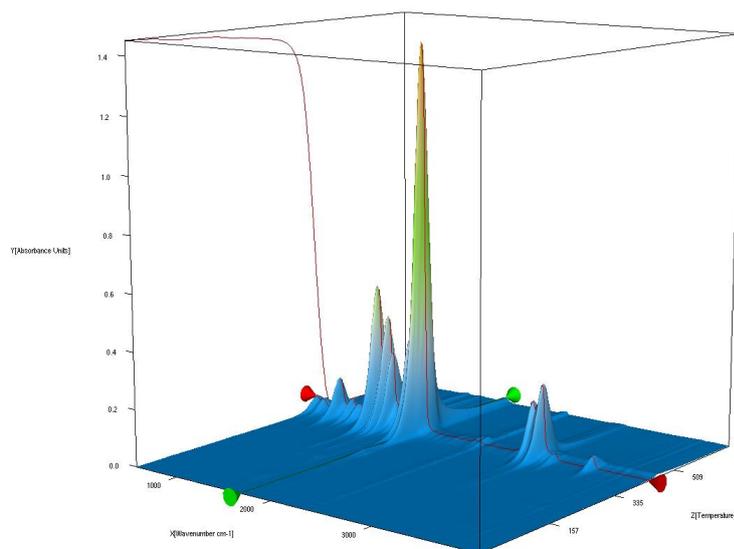
Abbildung 2 zeigt die TG-FT-IR-Messungen. Aus den TG-Kurven ist ersichtlich, dass es drei Massenänderungen in den PVP-Proben gibt. Zwischen Raumtemperatur und 675 °C traten drei Gewichtsverluste auf: 0,99 % bis 136 °C, 1,06 % bis 252 °C und 93,38 % bis 675 °C. Die Restmasse betrug 4,55 %. Die DTG-Kurve ist die 1. Ableitung der TG-Kurve, die die Gewichtsverlustrate der Probe widerspiegelt. Peaktemperat

turen in der DTG-Kurve wurden bei 73,7 °C, 211,1 °C und 428,5 °C detektiert. Die Gram-Schmidt-Kurve, die die gesamten IR-Intensitäten anzeigt, stimmt gut mit der DTG-Kurve überein.

Abbildung 3 zeigt die vollständigen IR-Daten von PVP in einem temperatur- und wellenzahlabhängigen 3D-Plot. Die TG-Kurve ist hinten in Rot eingezeichnet und zeigt die Korrelation des Massenverlustes mit der Zunahme der IR-Intensität.



2 TG-Kurve (grün), DTG-Kurve (grün gestrichelt) Gram Schmidt-Kurve (blau)

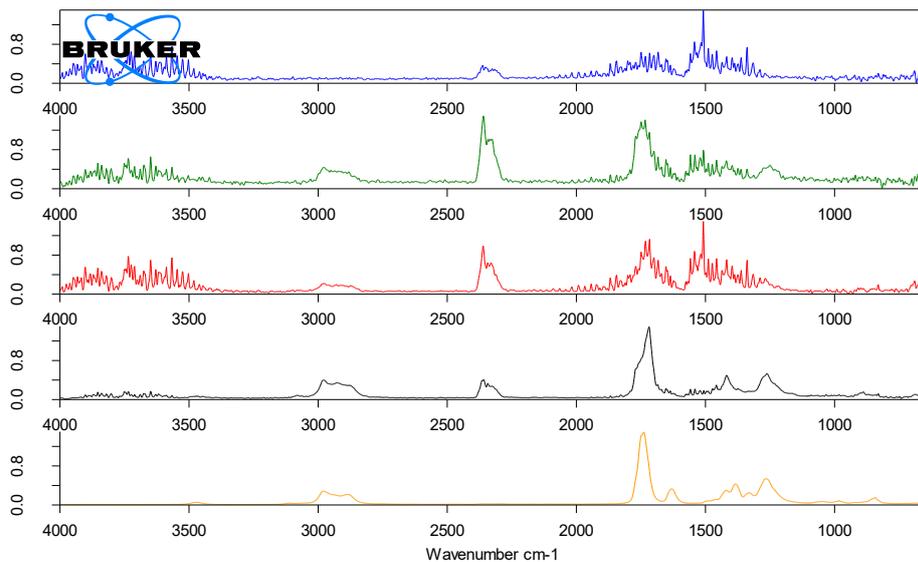


3 3D-Darstellung aller erfassten FT-IR-Spektren der PVP-Probe (X-Achse: Wellenzahl; Y-Achse: Absorption; Z-Achse: Temperatur; durchgezogene rote Linie: TG-Kurve).

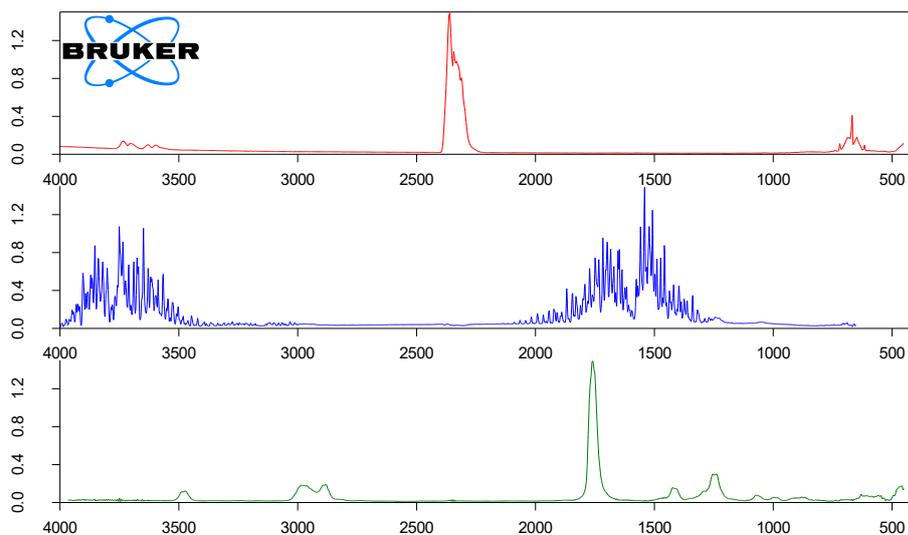
## APPLICATIONNOTE Untersuchung der Zersetzungsgase des pharmazeutischen Hilfsstoffs PVP mit Hilfe einer an die thermische Analyse gekoppelten Emissionsgasanalyse

Zur detaillierten Auswertung der IR-Daten wurden einzelne, bei unterschiedlichen Temperaturen aufgenommene Spektren mit der Gasphasenbibliothek verglichen. Die extrahierten Infrarotspektren bei 72 °C, 171 °C, 231 °C, 283 °C und 431 °C sind in Abbildung 4 dargestellt.

Wasser wurde während der ersten beiden Massenverluststufen im Temperaturbereich bis 270 °C freigesetzt, siehe Referenzspektrum in Abbildung 5. In den Spektren, die bei 171 °C, 213 °C und 282 °C extrahiert wurden, wurde auch die Freisetzung von CO<sub>2</sub> festgestellt. Die Spektren bei 171 °C und 282 °C zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit 2-Pyrrolidinon. Ein Referenzgasphasenspektrum von NVP ist nicht verfügbar.

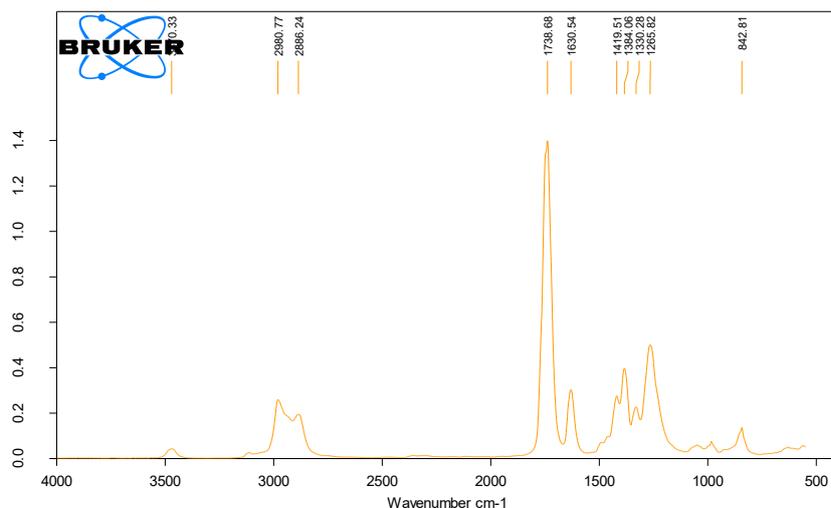


4 Gemessene FTIR-Spektren bei 72 °C (blau), 171 °C (grün), 213 °C (rot), 282 °C (schwarz) und 431 °C (orange)



5 Bibliotheksspektren von CO<sub>2</sub> (rot), Wasser (blau) und 2-Pyrrolidinon (grün)

## APPLICATIONNOTE Untersuchung der Zersetzungsgase des pharmazeutischen Hilfsstoffs PVP mit Hilfe einer an die thermische Analyse gekoppelten Emissionsgasanalyse



6 Infrarotspektren der entweichenden Gase der PVP-Probe bei 428 °C.

**Tabelle** Vergleich der charakteristischen Infrarotspektralpeaks von NVP (Monomer) und PVP (Polymer)

Wellenzahlenbereich	NVP (Monomer)	PVP (Polymer)
3400-3500 cm <sup>-1</sup>		O-H-Streckschwingung
2900-3000 cm <sup>-1</sup>		C-H-Streckschwingung
1748-1650 cm <sup>-1</sup>		Carbonyl (C=O)-Streckschwingung
bei 1630 cm <sup>-1</sup>	Streckschwingung der C=C Doppelbindung	Kein offensichtlicher charakteristischer C=C-Doppelbindungspike
bei 1420 cm <sup>-1</sup>		Deformationsschwingung der Methylengruppe (CH <sub>2</sub> )
bei 1330 cm <sup>-1</sup>		C-N-Streckschwingung

Abbildung 6 zeigt das FT-IR-Spektrum während des Hauptzersetzungsschritts. Aufgrund der Unterschiede in der Molekularstruktur und der Polymerisationseffekte unterscheiden sich die optischen Infrarotabsorptionsspektren von NVP und PVP. Tabelle 2 zeigt den Vergleich der charakteristischen Peaks in den Infrarotabsorptionsspektren von PVP und NVP. Der C=O-Absorptionspeak von NVP liegt an einer höheren Position (1748 cm<sup>-1</sup>), während der von PVP normalerweise im Bereich von 1650-1680 cm<sup>-1</sup> liegt, und es gibt eine Vinylgruppe (C=C) im Molekül von NVP, während es in PVP keine solche Doppelbindung gibt.

Aus der obigen Analyse und dem entsprechenden Temperaturspektrum geht hervor, dass vermutlich das Monomer NVP nachgewiesen wurde. Daraus lässt sich schließen, dass sich die PVP-Probe bereits oberhalb von 350 °C zersetzt hat. Eine gleichzeitige Freisetzung eines Gemisches anderer Pyrolyseprodukte ist ebenfalls wahrscheinlich. Dieses Ergebnis stimmt mit dem aus der Literatur bekannten Pyrolyseprozess überein [1].

### Zusammenfassung

Da die Nachfrage nach personalisierter Medizin und komplexen Formulierungen weiter steigt, wird PVP in immer innovativeren Anwendungen als pharmazeutischer Hilfsstoff eingesetzt, z. B. in 3D-gedruckten Arzneimittelträgern und gezielten Arzneimittelabgabesystemen. Diese Entwicklung erweitert seine Rolle und stärkt seine Bedeutung in der pharmazeutischen Industrie. Durch den Einsatz thermoanalytischer Kopplungstechniken kann die Zusammensetzung der bei der thermischen Zersetzung von PVP freigesetzten Gase analysiert werden, was wertvolle Erkenntnisse für die weitere Produktforschung liefert. Darüber hinaus ist das Verständnis der Pyrolyseprodukte von PVP von entscheidender Bedeutung für die Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit bei höheren Temperaturen, da die Identifikation potenzieller toxischer Nebenprodukte erleichtert wird. Diese könnten die Stabilität des Arzneimittels und die Gesundheit des Patienten beeinträchtigen.

### Literatur

[1] Pyrolysis GC/MS Data Book of Synthetic Polymers, Tsuge Shin, Ohtani Hajime, Watanabe Chuici, Elsevier, 2011