

Aeroperl® 300 Pharma производства Evonik Industries AG – оптимальное решение для повышения растворимости активных фармацевтических субстанций

Растворимость и биодоступность активных фармацевтических субстанций (АФС) являются наиболее значимыми критериями при разработке готовых лекарственных средств, поскольку плохая растворимость, как правило, приводит к снижению биодоступности. Это ограничивает применение перспективных с точки зрения разработки лекарственных средств активных субстанций. К сожалению, универсального решения для улучшения растворимости субстанций на данный момент не существует.

С другой стороны, при переходе от лабораторных испытаний с использованием инновационных технологий к производству часто возникают большие трудности. Кроме того, при разработке рецептур важно учитывать ценовой диапазон готового продукта и имеющееся в наличии оборудование.

В исследовании [1] приведены некоторые технологические приемы улучшения растворимости слабо-растворимых в воде АФС, среди которых наиболее эффективными оказались: измельчение кристаллов, использование масляных растворов фармацевтических субстанций и диспергирование твердых частиц.

Измельчение кристаллов

Улучшение растворимости слабо-растворимых веществ путем измельчения кристаллов происходит за счет значительного увеличения площади поверхности контакта с растворителем. Процесс лучше проводить на стадии кристаллизации АФС, а если это невозможно, то

необходимо измельчать уже готовые кристаллы.

Масляные фармацевтические субстанции

АФС с ограниченной растворимостью в водных средах могут хорошо растворяться в маслах. В таких случаях лекарственный препарат растворяют в жидкой матрице и используют в форме раствора. Типичными масляными растворителями являются натуральные, синтетические или полусинтетические масла [2]. При добавлении поверхностно-активных веществ к таким растворам лекарственных средств могут создаваться системы, которые спонтанно образуют эмульсии при соприкосновении с водой. Подобные системы называют самоэмульгирующимися системами лекарственной доставки (СЭСЛД). В них активное вещество находится в энергетически более выгодном растворенном состоянии, что значительно повышает биодоступность самого лекарственного средства. Уже налажен серийный выпуск некоторых рецептур на основе СЭСЛД [3]. Полученные благодаря использованию данной технологии системы для удобства применения пациентами должны быть помещены в подходящие капсулы. Стоит отметить, что, как правило, для специалистов перевод рецептур с жидкими компонентами в твердые лекарственные формы является проблематичным и затратным.

Твердые дисперсные системы

Специалисты рассматривают твердые дисперсные системы как приемлемую концепцию для повыше-

Компания ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» – ведущий дистрибьютор вспомогательных веществ для фармацевтического производства представляет продукцию мировых лидеров в этой области: DFE Pharma, Evonik Industries AG, Shin-Etsu, Dr. Paul Lohmann, Beneo-Palatinit GmbH. Мы предлагаем нашим клиентам не только широкий спектр высококачественных продуктов, но и технологические решения для разработки и внедрения новых рецептур.

ния растворимости слабо- и плохо-растворимых АФС [4]. В соответствии с данной методикой субстанция равномерно распределяется в матрице другого твердого вещества. Матрицами часто выступают органические полимеры. Диспергирование субстанции достигается путем ее осаждения в полимере (например, во время сушки путем распыления). Другой распространенный способ получения таких лекарственных форм – экструзия горячего расплава, когда АФС растворяют в горячей полимерной матрице, при этом полимер и лекарственное средство должны сочетаться и взаимодействовать друг с другом на молекулярном уровне [5].

Согласно данным некоторых авторов [6], недостаточная растворимость вещества в водных средах может быть обусловлена кинетическими (класс IIa) или термодинамическими (класс IIb) факторами. Если плохая растворимость лекарственного средства имеет кинетические причины, ее можно повысить путем увеличения площади поверхности АФС. Для лекарственных средств класса IIb, обладающих общей слабой растворимостью в водных средах, зачастую используют перенасыщение, если АФС можно перевести в масляный раствор или стабилизировать в аморфной форме.

Использование гранулированного коллоидного кремния диоксида AEROPERL® 300 Pharma [7] в качестве носителя решит проблемы растворения и биодоступности АФС:

- **Измельчение:** частицы АФС адсорбируются на поверхности и в порах носителя в виде мелких кристаллических зерен. При этом кристаллиты отделены друг от друга взаимосвязями носителя и АФС и стабильны, то есть не склонны к агломерации (в отличие от сухого помола).
- **Масляные рецептуры:** носитель адсорбирует масляные растворы АФС и тем самым переводит их в форму свободнотекучих порошков. Такой порошок легко использовать для изготовления твердых лекарственных форм.
- **Твердые дисперсии:** благодаря малому размеру пор AEROPERL® 300 Pharma может выступать как неорганический носитель твердых дисперсий и стабилизировать АФС в аморфной форме.

AEROPERL® 300 Pharma – гранулированный коллоидный кремния диоксид, обладающий высокими адсорбционными свойствами

AEROPERL® 300 Pharma – коллоидный кремния диоксид – входит в линейку продуктов AEROSIL® Pharma и представляет собой белый порошок, который состоит из гранул округлой формы (рис. 1) размером 20 – 60 мкм; характеризуется значительно более высокой насыпной плотностью в отличие от пушистых пылящих продуктов AEROSIL®. На рис. 2 продемонстрирована разница в плотности продуктов AEROPERL® 300 Pharma и AEROSIL® 200 Pharma массой 8 г.

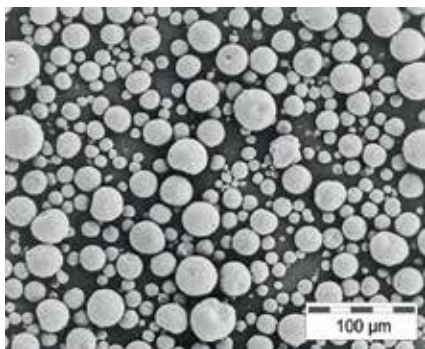


Рис. 1. AEROPERL® 300 Pharma в сканирующем электронном микроскопе



Рис. 2. Сравнение объемов равных массовых количеств AEROSIL® 200 Pharma (слева) и AEROPERL® 300 Pharma (справа)

Согласно данным, представленным на рис. 3, AEROPERL® 300 Pharma – высокопористый материал, для которого характерны мезопоры, объем которых находится в пределах 1,5 – 1,9 мл / г. AEROPERL® 300 Pharma является эффективным адсорбентом / носителем, производится с соблюдением норм GMP и соответствует требованиям международных фармакопей (EP, USP).

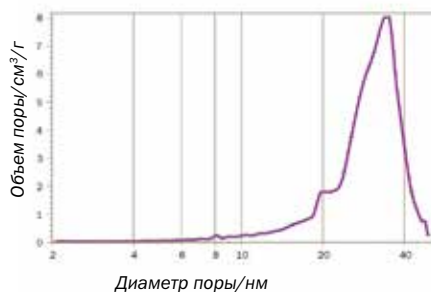


Рис. 3. Распределение пор по размерам в AEROPERL® 300 Pharma

Использование AEROPERL® 300 Pharma в масляных рецептурах

AEROPERL® 300 Pharma благодаря своей пористости и высоким адсорбционным свойствам, преобразует масляные растворы в порошки. Поскольку он состоит из гранул округлой формы диаметром 20 – 60 мкм, то обладает прекрасной сыпучестью, даже если его используют в качестве носителя и он насыщен маслом до 150 % от собственной массы – текучесть порошка фактически остается неизменной. Механизм попадания

жидкости в узкие поры гранул AEROPERL® 300 Pharma обусловлен капиллярными (физическими) силами, поэтому природа жидкости не влияет на адсорбцию; основной параметр для нее – вязкость [8].

Высвобождение АФС в масляной форме из AEROPERL® 300 Pharma

Когда, согласно рецептуре, АФС в масляной форме адсорбирована на AEROPERL® 300 Pharma, возникает вопрос: высвободится ли активное вещество после приема лекарства? Данную проблему изучали на примере вальпроевой кислоты (жидкость с температурой кипения 222 °С), противосудорожного и противомигренозного средства. Вальпроевую кислоту адсорбировали на AEROPERL® 300 Pharma, адсорбат помещали в твердую желатиновую капсулу и исследовали на высвобождение. Полученные результаты показали полное высвобождение АФС из пор носителя (рис. 4), что согласуется с данными опубликованных ранее работ по изучению растворимости лютеина [9] и стероидов [10], адсорбированных на AEROPERL® 300 Pharma.

Неорганические твердые дисперсные системы с AEROPERL® 300 Pharma

Было проведено исследование, в котором использовали AEROPERL® 300 Pharma в целях увеличения скорости растворения и повышения концентрации лекарственной формы гесперидина (биофлавоноида, веноτονика) [11]. Установлено, что при адсорбции АФС на носитель достигается как значительное повышение концентрации вещества, так и увеличение скорости растворения готовой лекарственной формы. Кроме того, согласно результатам работы [12], гранулированный коллоидный кремния диоксид доказал свою эффективность для повышения растворимости бикалутамида, вещества, применяемого в лечении больных раком предстательной железы.

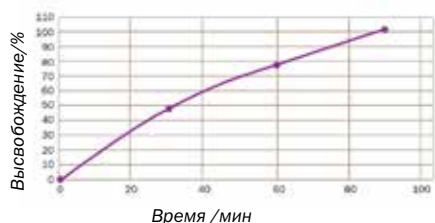


Рис. 4. Высвобождение вальпроевой кислоты, адсорбированной на AEROPERL® 300 Pharma

Методика: 1,5 г вальпроевой кислоты адсорбировали на 1 г AEROPERL® 300 Pharma путем смешивания вручную. 250 мг адсорбата, содержащего 150 мг вальпроевой кислоты, помещали в твердую желатиновую капсулу. Высвобождение оценивали согласно статье USP / NF «Вальпроевая кислота в капсулах».

Преимущества повышения растворимости с использованием AEROPERL® 300 Pharma известны и для других веществ класса II по БКС, например, артемизина, итраконазола и целекоксиба (табл. 1).

В первом предметном исследовании [13] артемизин адсорбировали на AEROPERL® 300 Pharma в разных соотношениях АФС и носителя. Артемизин, адсорбированный на носитель, показал значительно более высокую скорость растворения по сравнению с таковой при использовании чистой кристаллической формы. На протяжении всех испытаний скорость растворения у рецептур на основе AEROPERL® 300 Pharma была выше даже при очень коротком времени контакта со средой растворения.

В целях улучшения растворимости гидрофобного противогрибкового вещества итраконазола од-

ной адсорбции АФС на AEROPERL® 300 Pharma было недостаточно, поэтому в рецептуру вводили поверхностно-активное вещество для увлажнения [14]. Здесь итраконазол использовали в комбинации с D-альфа-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинатом (ТПГС); их совместная адсорбция на AEROPERL® 300 Pharma оказала значительное воздействие на скорость растворения, перенасыщение достигалось даже при небольшом времени контакта со средой растворения.

Изучение растворимости целекоксиба, адсорбированного на AEROPERL® 300 Pharma, показало другое возможное поведение АФС [15]. На первой стадии растворение вещества улучшалось, а затем концентрация растворенного целекоксиба снижалась до уровня чистой субстанции. Таким образом, изначально достигнутое перенасыщение было нестабильным и уже растворенное вещество выпадало в осадок. Для стабилизации раствора в него вводили гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). При этом наблюдали значительное повышение скорости растворения адсорбированного на носитель АФС по сравнению с аналогичным показателем при использовании чистого вещества, хотя первоначальный уровень скорости растворения не был достигнут. Концентрация растворенного вещества с течением времени оставалась стабильной.

AEROPERL® 300 Pharma решает следующие задачи:

- преобразование жидкостей в порошки (например, для даль-

нейшего производства твердых лекарственных форм);

- улучшение растворения слабо- и плохорастворимых АФС.

Кроме вышеперечисленных свойств AEROPERL® 300 Pharma эффективен для:

- стабилизации полужидких лекарственных форм от термической деструкции;
- в качестве адсорбента при проведении влажной грануляции смесей, для которых длительный контакт с влагой является нежелательным.

Общие сведения о коллоидном кремнии диоксиде марки AEROSIL® и AEROPERL® Pharma

Коллоидный кремния диоксид марки AEROSIL® Pharma используют в качестве фармацевтического вспомогательного вещества с тех пор, как таблетки начали производить с помощью метода прямого прессования.

AEROSIL® 200 Pharma является традиционным скользящим веществом, помогающим порошкам приобрести оптимальную сыпучесть, необходимую для современных высокоскоростных таблеточных прессов. Со времени первого использования AEROSIL® 200 Pharma в качестве скользящего вещества задачи в области разработки рецептур твердых лекарственных форм стали более сложными. Порошки для изготовления таблеток с различным средним размером частиц, составом и чувствительностью к влаге широко распространены в отрасли и нуждаются в применении специализированных продуктов, чтобы обладать конкурентной способностью в сфере здравоохранения с учетом их растущей себестоимости. Для помощи промышленности в преодолении данных проблем компания Evonik расширила свою линейку продуктов AEROSIL® Pharma, чтобы не только предлагать оптимальные скользящие вещества практически для любого процесса производства таблеток,

Таблица 1. Экспериментальные АФС и их свойства

Название	Медицинское показание	Класс по БКС	Молекулярная масса, г / моль	КД АФС
Артемизин	Противомаларийный	II	298,37	Нет данных
Итраконазол	Противогрибковый	IV	705,63	3,7
Целекоксиб	Противовоспалительный	II	381,37	11,1

но и с целью решения других проблем, возникающих при разработке рецептур в фармацевтической промышленности, таких как:

- помощь в проведении процессов грануляции более эффективным и экономичным способом;
- включение жидкостей или растворов в твердые лекарственные формы (например, жидкие или растворенные активные вещества);
- контроль реологических свойств и помощь в стабилизации полужидких лекарственных форм от термической деструкции;
- улучшение растворения слабо-растворимых АФС.

В табл. 2 представлены общие сведения обо всех продуктах AEROSIL® и AEROPERL® Pharma, включая их характеристики, физико-химические свойства и соответствие различным фармакопейным статьям. ■

Литература

1. **Siew A., van Arnum P.** Industry Perspectives: achieving solutions for the challenge of poorly water-soluble drugs, Pharm. Techn. June 2013.
2. **Hauss D.J.** Oral lipid formulations, Adv. Drug Delivery Rev. 59 (2007); 667 – 676.
3. **Strickley R.G.** Solubilizing excipients in oral and injectable formulations, Pharm. Res. 2 (2) (2004) 201 – 230.
4. **Dhirendra K., Lewis L., Udupa N., Atin K.** Solid dispersions: a review. J. Pharm. Sci. 22 (2) (2009) 234 – 246.
5. **Janssens S., van den Mooter G.** Review: physical chemistry of solid dispersions. J. Pharm. Pharmacology 61 (2009) 1571 – 1586.
6. **Vo C.L.-N., Park C., Lee B.-J.** Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. Eur. J. Pharm. Biopharm. 85 (2013) 799 – 813.
7. Некоторые авторы ссылаются на рецептуры с АФС в молекулярной форме, распределенными в полимерной матрице как в твердом растворе.
8. **Butler J.M., Dressman J.B.** The developability classification system: application of biopharmaceutics concepts to formulation development. J. Pharm. Sci. 99 (12) (2010) 4940.
9. В настоящей статье термин «коллоидный кремния диоксид» используется в значении, приведенном в статье Фармакопеи США – USP / NF – о продуктах кремния диоксида, полученных с помощью высокотемпературного гидролиза. Вещества такого типа также известны как пирогенный кремния диоксид. Данные продукты следует разграничивать с жидкими дисперсиями сферических частиц кремния, т. н. «коллоидный кремния диоксид» или «силикатные золи».
10. Время адсорбции высоковязких жидкостей больше, чем низковязких. Усилить адсорбцию высоковязких жидкостей можно путем повышения температуры.
11. **Shanmugam S., Baskaran R., Balakrishnan P., Thapa P., Yong C.S., Yoo B.K.** Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein. Eur. J. Pharm. Biopharm. 79 (2011) 250 – 257.
12. WO 2005 087199, Schering AG.
13. **Wie Q., Keck C.M., Müller R.H.** CapsMorph® technology for oral delivery – theory, preparation and characterization. Int. J. Pharm. 482 (2015) 11 – 20.
14. **Meer T., Fule R., Khanna D., Amin P., Pharm J.** Investigation 43 (2013) 279 – 285.
15. Исследования проводил профессор **П.Д. Амин (Amin P.D.)** Отделения фармацевтических наук Института химических технологий в Мумбаи (Индия).
16. Исследования проводил профессор **Дж.Б. Дрессмен (Dressman J.B.)** Института фармацевтических технологий Франкфуртского университета им. Гете.
17. Исследования проводил профессор **Дж.Б. Дрессмен (Dressman J.B.)** Института фармацевтических технологий Франкфуртского университета им. Гете.

Таблица 2. Физико-химические свойства коллоидного кремния диоксида марки AEROSIL® и AEROPERL® Pharma

		AEROSIL® 200 Pharma	AEROSIL® 200VV Pharma	AEROSIL® 300 Pharma	AEROSIL® R972 Pharma	AEROPERL® 300 Pharma
Характеристика	Тип	Порошок	Уплотненный порошок	Порошок	Порошок	Гранулят
	Взаимодействие с водой	Гидрофильный	Гидрофильный	Гидрофильный	Гидрофобный	Гидрофильный
Типичные физико-химические свойства*	Удельная площадь поверхности (БЭТ, м²/г)	175 – 225	175 – 225	270 – 330	90 – 130	260 – 320
	Трамбовочная плотность (г/л)	Около 50	Около 120	Около 50	Около 50	Около 280
	pH	3.5 – 5.5	3.5 – 5.5	3.5 – 5.5	–	3.5 – 5.5
Соответствие стандартам фармакопеи	Европейская фармакопея	Кремний коллоидный безводный	Кремний коллоидный безводный	Кремний коллоидный безводный	Кремний коллоидный безводный	Кремний коллоидный безводный
	Индийская фармакопея	Коллоидный кремния диоксид	–	–	–	–
	Фармакопея США – Национальный формуляр	Коллоидный кремния диоксид	Коллоидный кремния диоксид	Коллоидный кремния диоксид	Коллоидный кремния диоксид	Коллоидный кремния диоксид
	Фармакопея Японии	Легкая безводная кремниевая кислота	–	Легкая безводная кремниевая кислота	–	–



Фармацевтическая Производственная Компания



Контактная информация:

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел. / факс: +7 (499) 372–13–23
www.pharmvilar.ru