



«Фармацевтическая Производственная Компания ФармВИЛАР» занимает одну из лидирующих позиций в поставках современных вспомогательных веществ на Российский фармацевтический рынок. Более 15 лет мы не просто поставляем лучшее, что есть на мировом рынке

фармацевтических ингредиентов, мы оказываем комплексную технологическую поддержку, предлагаем оптимальные решения для ваших рецептов.

В этом номере мы продолжаем публикацию серии материалов, начатую нами 5 лет назад, в рамках технологической поддержки клиентов. Вашему вниманию предлагаются статьи специалистов крупнейших европейских компаний, наших многолетних партнеров: Evonik Industries AG (диоксиды кремния), JRS Pharma (микрористаллическая целлюлоза и др.) и DFE pharma (лактоза).

## AEROPERL® 300 Pharma – инертный носитель активных фармацевтических субстанций



### ВВЕДЕНИЕ

Гидрофобность современных активных фармацевтических субстанций ведет зачастую к сложностям в создании рецептур готовых лекарственных форм. Ряд активных субстанций так и не нашел применения на рынке фармацевтической продукции, несмотря на их высокий потенциал, именно из-за сложности создания рецептур лекарственных форм с соответствующей биодоступностью. Биодоступность может быть лимитирована либо недостаточной растворимостью активной субстанции в желудочно-кишечном тракте, либо ограниченной способностью преодоления межклеточных мембран для проникновения в систему кровообращения. Если биодоступность активной субстанции ограничена именно плохой ее растворимостью, использование гранулированного коллоидного диоксида кремния AEROPERL® 300 Pharma помогает решить эту проблему.

■ **Д-р Аркадий Майзельс**, старший менеджер по технической поддержке в Восточной Европе «Эвоник Дегусса ГмБХ», 63457 Ханан Вольфганг, Германия

### ГРАНУЛИРОВАННЫЙ КОЛЛОИДНЫЙ ДИОКСИД КРЕМНИЯ AEROPERL® 300 PHARMA

Коллоидный диоксид кремния AEROPERL® 300 Pharma является гранулированной формой коллоидного диоксида кремния АЭРОСИЛ® 300 Фарма (AEROSIL® 300 Pharma). Оба этих продукта являются высококачественными аморфными диоксидами кремния, оба производятся в соответствии с фармакопейными требованиями (Ph. Eur. 6.0, USP/NSP) и нормативами IPEC GMP (GMP для вспомогательных субстанций). Оба этих продукта внесены в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения (см. реестровую запись № ФС 000068).

Частицы AEROPERL® 300 Pharma представляют собой гранулы сферической формы. Средний размер гранул около 30 мкм (Рис. 1). Помимо высокой удельной поверхности (300 м<sup>2</sup>/г) AEROPERL® 300 Pharma обладает развитой системой мезо- и макропор, которые обладают удельным объемом порядка 2,5 мл/г. Это означает, что 1 г AEROPERL® 300 Pharma может вобрать в себя до 2,5 мл жидкости, выступая, таким образом, в роли микроконтейнера или носителя жидкости. Это качество AEROPERL® 300 Pharma может использоваться для решения различных технологических задач, как то совмещение плохо совмещаемых компонентов в рамках одной рецептуры, введение в рецептуры высокочувствительных субстанций, предотвращение химического взаимодействия между компонентами рецептуры, а также улучшение растворимости активных фармацевтических субстанций.



Рисунок 1. Частицы AEROPERL® 300 Pharma в сканирующем электронном микроскопе

### AEROPERL® 300 PHARMA – ИНЕРТНЫЙ НОСИТЕЛЬ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Абсорбция трудно растворимых активных фармацевтических субстанций на инертные носители является одним из способов повышения биодоступности. Действительно, такого рода адсорбция ведет увеличению доступной поверхности при растворении активного вещества. Кроме того, активное вещество на носителе может быть часто представлено в аморфной форме, т.е. в состоянии с наилучшей возможной растворимостью. Эта стратегия получила название технологии твердых дисперсий, под которым была нередко описана в научной литературе. В рамках лабораторных исследований было показано, что особенными преимуществами обладают носители на основе диоксида кремния с большой долей мезопор. Большинство носителей, использованных в лабораторных исследованиях, были модельными продуктами, синтезированными также в лабораторных условиях. Единственным коммерчески доступным продуктом, соот-

ветствующим требованиям как к структуре пор, так и к химической чистоте, является AEROPERL® 300 Pharma.

Существуют различные способы нанесения активных фармацевтических субстанций на носители. Большинство из них основано на работе либо с растворами, либо с расплавами активных субстанций. При работе с растворами активная субстанция сначала подвергается растворению в соответствующем растворителе, затем раствор полностью адсорбируется носителем, после чего растворитель удаляется путем испарения. Зачастую этот процесс проводится при температуре, превышающей температуру кристаллизации активной субстанции, чтобы предотвратить кристаллизацию ее в порах. Второй способ получения твердых дисперсий основан на работе с расплавами активных фармацевтических субстанций, в котором физическая смесь активной субстанции и AEROPERL® 300 Pharma разогревается до температуры плавления активной субстанции. Расплав активной субстанции адсорбируется как поверхностью, так и порами AEROPERL® 300 Pharma, после чего вся смесь охлаждается до комнатной температуры.

Аналогичные результаты были получены при нанесении другой трудно растворимой субстанции – бикалотамида на AEROPERL® 300 Pharma (Рис. 3). В чистом виде (50 мг; рецептура 4) не более 8 % этой субстанции растворяется в течение часа в 1000 мл 1 %-ого раствора лаурил сульфата натрия в воде. Растворимость бикалотамида в этом же самом растворителе может быть увеличена до 90 % в течение часа, если 50 мг бикалотамида нанести на 284 мг AEROPERL® 300 Pharma вместе с 50 мг полиэтиленгликоля (рецептура 5).

Помимо вышеприведенных примеров

AEROPERL® 300 Pharma может применяться в качестве носителя жидкости, если речь идет о создании рецептур твердых лекарственных форм с жидкими компонентами. Достижение равномерности распределения жидкостей по порошковой смеси зачастую связано с технологическими сложностями – жидкость налипает на оборудование, ввод жидкости в порошок приводит к комкованию, и т.д. использование AEROPERL® 300 Pharma в качестве носителя позволяет эффективно решать такого рода проблемы, жидкость на AEROPERL® 300 Pharma может дозироваться к порошку, как порошок. AEROPERL® 300 Pharma сохраняет высокую сыпучесть, будучи «нагруженным» жидкостью вплоть до соотношения 1:1,50 и даже выше (Рис. 4).

Таблетирование AEROPERL® 300 Pharma, содержащего силиконовое масло в соотношении 1:1 с точно таким же количеством микрокристаллической целлюлозы Avicel PH 101 (50 % мкц, 50 % AEROPERL® 300 Pharma с силиконовым маслом), на прессе с диаметром пуансона 12 мм позволило получить таблетки прочностью 123 Н при разбросе веса всего 0,5 %

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приведенные результаты демонстрируют многообразие возможностей решения технологических задач на фармацевтическом производстве путем применения гранулированного коллоидного диоксида кремния AEROPERL® 300 Pharma. Уникальная морфология AEROPERL® 300 Pharma позволяет использовать его в качестве носителя жидкости, в качестве адсорбента в процессе влажной грануляции, этот продукт позволяет увеличивать биодоступность современных активных фармацевтических субстанций. AEROPERL® 300 Pharma исключительно удобен в обращении, он обладает высокой сыпучестью при отсутствии пылеобразования.

AEROPERL® 300 Pharma зарегистрирован в Минздравсоцразвития России в качестве фармацевтической субстанции под номером **ФС – 000068 от 16.02.2011г.**



**ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»**

117216, Москва,

ул.Грина, 7 (ВИЛАР)

Тел./факс: (495) 712-10-81;

712-05-81; 712-10-72; 388-57-18.

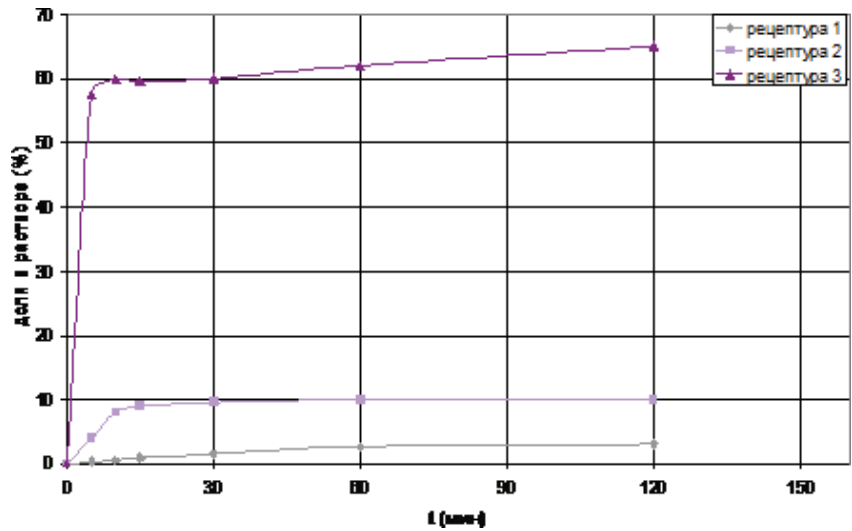


Рисунок 2. Растворимость итраконазола в чистом виде (рецептура 1), в смеси с d-a

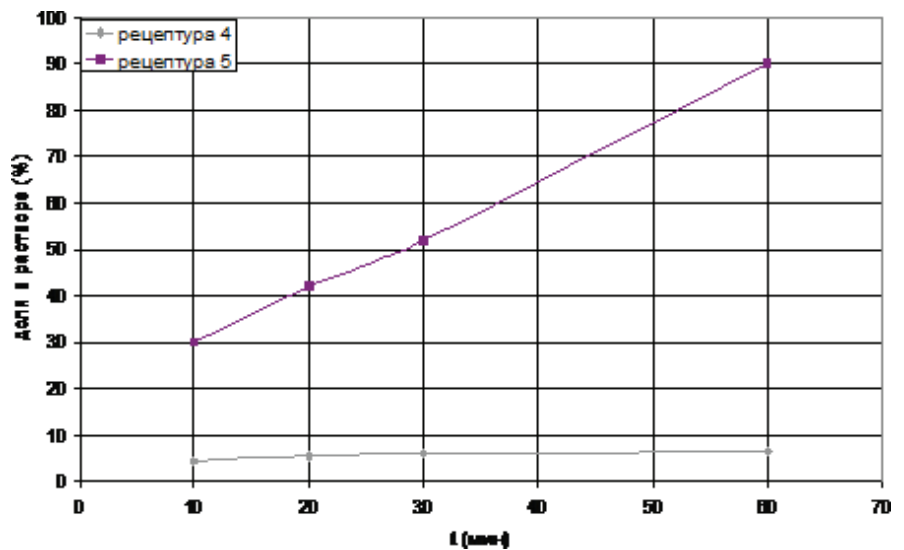


Рисунок 3. Растворимость бикалутамида в чистом виде (рецептура 4), в смеси полиэтиленгликолюм на AEROPERL® 300 Pharma (рецептура 5).

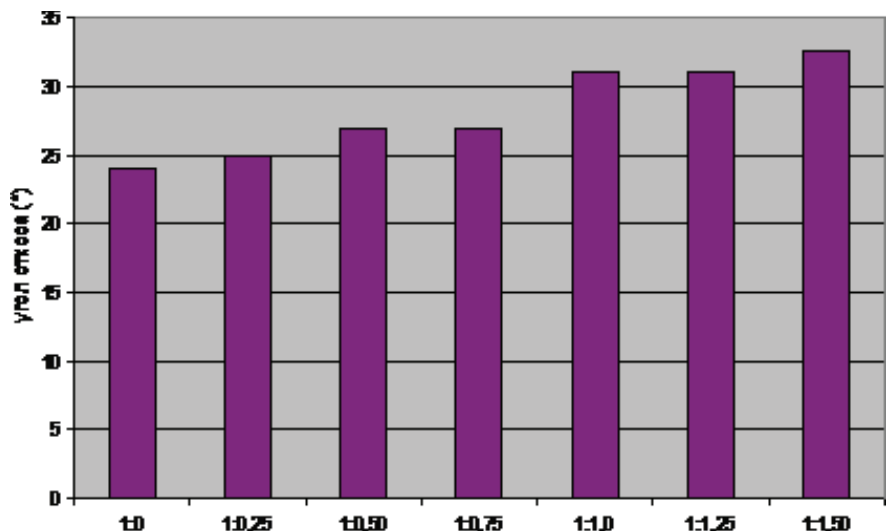


Рисунок 4. Угол откоса AEROPERL® 300 Pharma в зависимости от содержания силиконового масла.