

СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТИ И ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С ПОМОЩЬЮ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДОВ

■ **О.И. Покровский**, ЗАО «ШАГ»

В развитии фармацевтической отрасли в последние годы наблюдается определенный сдвиг от прежде доминировавшего поиска новых молекул к созданию новых лекарственных форм уже испытанных субстанций. В рамках этой тенденции просматриваются несколько основных направлений развития; наиболее перспективные среди них – повышение биодоступности фармпрепаратов, создание препаратов адресной доставки и создание препаратов пролонгированного действия. Для решения этих задач разработаны различные технические приемы создания твердых дисперсий: метод двойных эмульсий, метод соосаждения, метод соизмельчения и многие другие. Все они имеют свои преимущества и ограничения. Так, методы, в которых употребляется механическое измельчение твердых веществ, неизбежно сопряжены с термодеструкцией лабильных компонентов. В тех случаях, когда формирование частиц проводится их выращиванием из растворов, получаемые препараты всегда содержат остаточные количества растворителей, нередко токсичных.

В этой статье мы предлагаем к рассмотрению новый комплекс технологий создания сложных лекарственных форм – сверхкритические флюидные технологии. Сверхкритический флюид (СКФ) – особое состояние вещества, которое возникает при нагреве тела до критической точки, характеризующейся температурой и давлением, индивидуальными для каждого химического вещества, при которых плотность в газовой и жидкой фазах сравниваются друг с другом. Образующаяся фаза по свойствам является чем-то промежуточным между жидкостью и газом. Такое строение приводит к ряду особенностей, весьма привлекательных для использования данной среды для массопереноса. СКФ, как и традиционные жидкости, обладают растворяющей способностью и могут использоваться как растворители. За счет высокой сжимаемости растворяющую способность СКФ можно изменять, варьируя температуру и давление. В то же время для СКФ характерны высокие проникающая способность и газоподобные коэффициенты диффузии, низкая вязкость. В СКФ отсутствует межфазное натяжение, поскольку нет границы раздела фаз жидкость-газ, а натяжение между СКФ и поверхностями твердых тел мал. Это делает СКФ привлекательной средой для работы с наноразмерными объектами. Дополнительным преимуществом при замене жидкостей на СКФ при формировании нанообъектов может стать возможность использования вещества, в нормальных условиях являющегося газом. В таком случае избавление от растворителя осуществ-

ляется сбросом давления, и никакой специальной очистки продукта от растворителя не требуется, так как газ улетучивается. В фармацевтических приложениях СКФ-технологий наибольшее распространение получил диоксид углерода как негорючий, нетоксичный, дешевый и легкодоступный газ с низкими критическими параметрами ($P_{крит} = 74$ атм, $T_{крит} = 31$ °C).

Сочетание перечисленных свойств СКФ обеспечивает техническую базу для целого комплекса методов формирования твердых частиц лекарственных средств. Данная область знаний еще находится в стадии становления, и весь ее потенциал пока не только не раскрыт, но и до конца не осознан. Однако к настоящему моменту оформилось несколько сильных направлений развития, уже имеющих промышленное воплощение в фармацевтической отрасли. Ниже мы кратко опишем их и приведем примеры того, как с их помощью решаются задачи создания препаратов повышенной биодоступности и пролонгированного действия.

РАСПЫЛЕНИЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ

Самый технически простой, самый старший и, возможно, самый ограниченный по своей применимости из СКФ-методов получения твердых дисперсий – быстрое расширение (распыление сверхкритических растворов (Rapid Expansion of Supercritical Solutions, далее RESS). Суть метода заключается в растворении всех компонентов будущего твердого препарата в сверхкритическом флюиде под давлением и при нужной температуре и последующем распылении раствора

через форсунку в приемный сосуд. Сразу же после нее давление более ничем не поддерживается, сверхкритический флюид резко расширяется, переходит в газ и теряет растворяющую способность. При этом ранее растворенные во флюиде вещества начинают быстро кристаллизоваться, и при правильно подобранных условиях процесса скорость зародышеобразования бывает много выше скорости роста частиц. За счет этого методом RESS удается получать однородные частицы с узким распределением по размерам. На процесс зародышеобразования в этом методе влияют давление и температура камеры растворения, температура форсунки и условия в приемном сосуде. Часто во избежание агломерации распыление осуществляется не в атмосферные условия, а в какой-нибудь инертный газ, находящийся под небольшим давлением, либо в жидкость, не растворяющую целевой продукт.

Метод RESS ограничен сферой получения микропорошков липофильных материалов. Как сказано ранее, основной растворитель, используемый в СКФ-технологиях в фармации – CO_2 . Это неполярное вещество, по растворяющей способности представляющее собой нечто среднее между гексаном и бензолом. Поскольку подавляющее большинство лекарственных средств, для которых осмысленно создание новых форм, действуют внутренне, то они должны обладать хорошей растворимостью в плазме крови, чтобы иметь возможность быть доставленными до цели. Для переработки водорастворимых веществ метод RESS не подходит.

Гораздо большее распространение получил метод, родственник RESS'у, но

основанный не на растворимости компонентов твердых дисперсий в сверхкритическом CO_2 , а на растворимости CO_2 в биорезорбируемых полимерах, используемых при создании препаратов повышенной биодоступности и пролонгированного действия. Многие полимеры могут набухать в сверхкритическом диоксиде углерода, за счет чего значительно понижаются их температуры стеклования и текучести. Для некоторых полимеров при умеренных давлениях достижимо понижение температуры текучести до значений, близких к комнатной температуре. Соответственно, при обработке сверхкритическим CO_2 некоторые биорезорбируемые полимеры ожижаются, и становится возможной механическая импрегнация их твердыми микрочастицами действующих фармацевтических субстанций. Процедура получения композитных частиц, основанная на этом свойстве, выглядит следующим образом. В сосуд высокого давления загружаются полимер и активный фармацевтический ингредиент (АФИ). АФИ должен быть нерастворим в СК- CO_2 , также он должен быть пред-

варительно измельчен до нужного размера. В сосуд нагнетается диоксид углерода, давление и температура выносятся на рабочие значения, и затем в течение заданного времени проводится гомогенизация при механическом перемешивании. За счет набухания полимера происходит его пластификация и ожижение. Вследствие этого микрочастицы АФИ удается равномерно распределить по объему полимера. После достижения равновесия масса распыляется в приемный сосуд низкого давления. При этом, как и в RESS, давление сбрасывается, CO_2 переходит в газообразное состояние и резко выходит из капель сжиженного полимера. Это способствует атомизации капель и приводит к их быстрому отверждению. Таким образом получают микро- и наночастицы полимера, импрегнированные частицами АФИ. Данный метод носит название PGSS (Particles from Gas Saturated Solution, частицы из раствора, насыщенного газом).

Таким способом производятся лекарственные субстанции для препаратов пролонгированного действия.

В качестве матрицы чаще всего используются полимеры молочной и гликолевой кислот и их сополимеры. Также применяются полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, другие биорезорбируемые полимеры. Метод PGSS позволяет получить препараты, начинающие высвобождать действующее вещество в ткани сразу по попаданию в организм. Тем самым устраняется необходимость принимать быстродействующие формы лекарства во время инкубационного периода препарата пролонгированного действия.

Одним из главных достоинств метода PGSS снята проблема очистки полученного препарата от растворителя. Единственный используемый растворитель – сверхкритический CO_2 – выходит из препарата уже на стадии распыления. Дополнительным преимуществом способа получения композитов является возможность варьировать размер и морфологию получаемых частиц регулирующей температурой, давлением, дизайном сопла, условий в приемном сосуде. На рис. 1 приведена зависимость морфологии частиц, полученных методом PGSS, от условий эксперимента.

Компания ЗАО «ШАГ» является эксклюзивным дистрибьютером в России и странах СНГ широкого спектра сверхкритического флюидного оборудования, производимого компаниями Waters и Thar Process, Inc.
Компания ЗАО «ШАГ» поставяет многофункциональное оборудование от лабораторных установок до пилотных и промышленных систем.

TharProcess

Waters
 THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE.™

КОТН
 СВЕРХКРИТИЧЕСКИЕ ФЛЮИДЫ
 ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

ЗАО «ШАГ»
 119002, г. Москва, Карманицкий пер., д. 9
 «Арбат Бизнес Центр», офис 501А
 т. +7 (495) 956-13-09, ф. +7 (495) 956-13-10
[/www.schag.ru/](http://www.schag.ru/)



Публикуется на правах рекламы

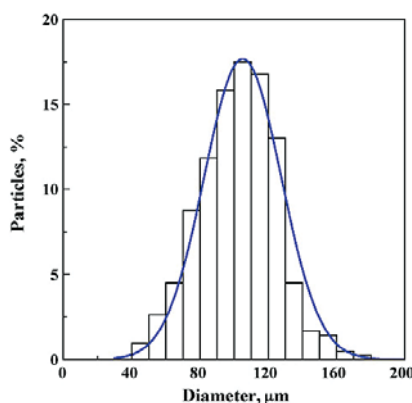
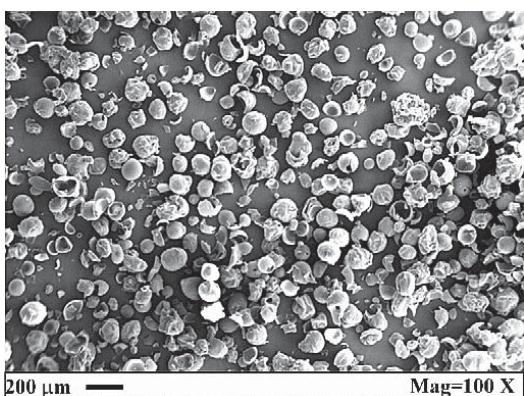


Рис. 2. Внешний вид и распределение по размерам микрочастиц декстран+цефоницид, полученные методом SAS

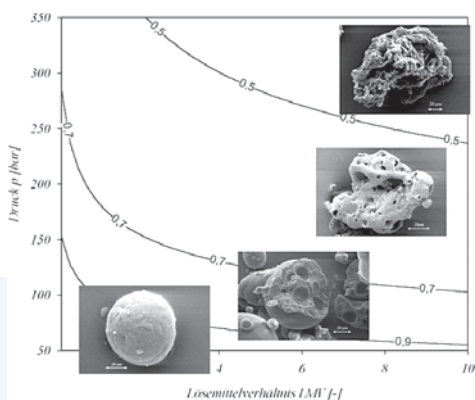


Рис. 1. Зависимость морфологии частиц, полученных методом PGSS, от условий эксперимента. Ось абсцисс – соотношение масс CO₂ и полимера в сосуде в начальный момент времени, ось ординат - давление в барах.

СКФ КАК АНТИРАСТВОРИТЕЛЬ

Второй основной подкласс СКФ-методов формирования частиц основан на использовании сверхкритического CO₂ как осадителя, или антирастворителя. Классический процесс получения наночастиц с помощью антирастворителя выглядит следующим образом. Раствор целевого вещества смешивается с жидкостью, которая не растворяет целевой продукт. Соотношение распыляемого раствора и антирастворителя подбирается таким образом, чтобы смесь после добавки исходного растворителя не растворяла целевой объект. Если смешение происходит достаточно быстро, например, при распылении раствора целевого вещества в сосуд большого объема, заполненный антирастворителем, то происходят резкое пересыщение и быстрая кристаллизация с образованием частиц малого размера.

Основная сложность метода – выделение полученного порошка наноматериала из смеси растворителя и антирастворителя. В случае замены жидкости-антирастворителя на подходящий СКФ, в нормальных условиях существующий в виде газа, эта проблема

решается автоматически. Наибольшее распространение получил проточный вариант метода, в котором сверхкритический антирастворитель непрерывно прокачивается через распылительный сосуд высокого давления. При подаче в него раствора материала порошок оседает на дне сосуда, а смесь СКФ с растворителем выносятся через фильтры и разделяется сбросом давления. После чего СКФ, уже перешедший в газ, можно уловить, сжигать и повторно пускать в процесс. Такой метод получил название SAS (Supercritical AntiSolvent, сверхкритический антирастворитель).

Сферы его использования чрезвычайно разнообразны. CO₂ может выступать эффективным антирастворителем для многих полярных фарм-субстанций. Метод SAS используется в фарминдустрии при простом щадящем измельчении фарм-субстанций, например, для повышения биодоступности ингаляционных форм препарата или перед получением препаратов пролонгированного действия методом PGSS. SAS также применяется для поиска новых полиморфных форм кристаллических фармацевтических субстанций. В зависимости от условий распыления в данном методе можно направленно получать различные полиморфные формы, причем иногда при использовании одних и тех же растворителей, при изменении лишь температуры, давления и соотношения скоростей потоков растворителя и антирастворителя. Компания Thar Process успешно реализовала скрининговую систему для изучения полиморфизма лекарственных препаратов на основе метода SAS.

Этот же метод используется для повышения биодоступности фармацевтических субстанций, плохо растворимых в воде. Для этого проводится SAS-распыление раствора, содержащего целевой АФИ и биоразлагаемый полимер,

например, поливинилпирролидон. Композит, получаемый при совместном распылении, обладает большей скоростью высвобождения АФИ, чем традиционные формы препарата, в том числе повышенной биодоступности того же состава, полученные традиционными методами.

Аналогичным образом метод SAS используется и для получения препаратов пролонгированного действия, например, липосомальных. В раствор помещают нужный АФИ, фосфолипиды, необходимые дополнительные ингредиенты и производят распыление в поток сверхкритического CO₂. При должной оптимизации параметров этого процесса при распылении происходит самоорганизация липосом с достаточно эффективным захватом АФИ. Как и в других СКФ-методах, одним из основных достоинств данного способа является чистота получаемого продукта от следов органических растворителей, так как все они выносятся из сосуда осаждения при промывке потоком чистого сверхкритического CO₂ после окончания распыления.

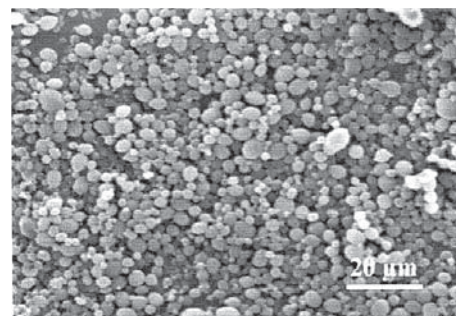


Рис. 3. Частицы фарм-субстанции, покрытые поли-L-лактоидом, полученные методом SAS

Два описанных класса методов – наиболее развитые из СКФ-технологий получения новых форм лекарственных средств, уже нашедшие промышленное воплощение. Другие, более сложные технологии, пока находятся на стадии лабораторных разработок, но также имеют высокий потенциал. Компания ЗАО «ШАГ» занимается продвижением сверхкритических флюидных технологий в России и странах СНГ. Мы будем рады ответить на любые вопросы, которые возникли у Вас в связи с прочитанным, и обсудить любые форматы возможного сотрудничества по внедрению описанных технологий в российскую производственную практику.