

В 2013 году ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» отмечает 15 лет со дня своего основания. За эти годы компания «ФармВИЛАР» не только значительно нарастила объемы ввозимой продукции, но и существенно пополнила продуктовый портфель, который насчитывает более 35 наименований продуктов в ассортименте. Сегодня наша компания занимает ведущие позиции в продвижении и продажах фармацевтических ингредиентов на рынках СНГ, включая лактозу, крахмалы, тальки, микрокристаллическую целлюлозу, силики, минеральные соли, стеараты, силиконы, глюконаты и др. Мы представляем мировых лидеров производства вспомогательных веществ. В этом номере мы продолжаем ставшую традиционной публикацию материалов специалистов крупнейших европейских компаний – наших партнеров: Evonik Industries AG (диоксиды кремния), DFE pharma (лактоза), JRS Pharma (микрокристаллическая целлюлоза и др.) и Dr. Paul Lohmann (минеральные соли).

AEROPERL® 300 PHARMA – ИНЕРТНЫЙ НОСИТЕЛЬ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ



■ Д-р Аркадий Майзельс, специалист по техническим вопросам в Европе, Evonik Industries AG, 63457 Ханану Вольфганг, Германия



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.

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 высокочистыми 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/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.

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

Адсорбция трудно растворимых активных фармацевтических субстанций на инертные носители является одним из способов повышения биодоступности. Действительно, такого рода адсорбция ведет к 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, соответствующим требованиям как к структуре пор, так и к химической чистоте, является AEROPERL® 300 Pharma.

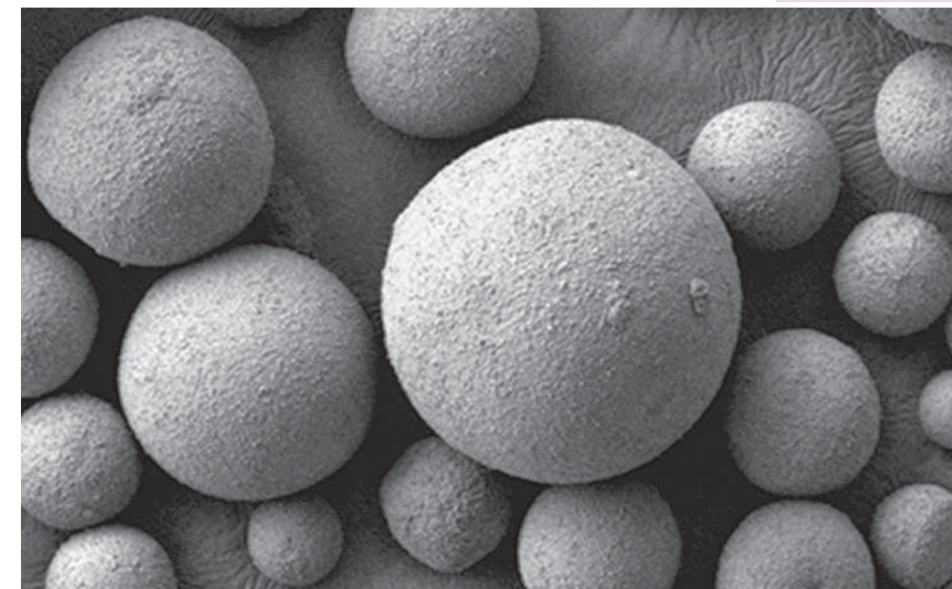


Рисунок 1. Частицы AEROPERL® 300 Pharma в сканирующем электронном микроскопе

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 разогревает-

ся до температуры плавления активной субстанции. Расплав активной субстанции адсорбируется как поверхность, так и порами AEROPERL® 300 Pharma, после чего вся смесь охлаждается до комнатной температуры.

AEROPERL® 300 Pharma может быть использован в качестве носителя совершенно независимо от техники приготовления твердой дисперсии. На Рис. 2 представлена растворимость итраконазола в чистом виде (100 мг итраконазола; рецептура 1), в расплаве d-α-токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцината (100 мг итраконазола, 100 мг сукцината; рецептура 2), а также рецептура 2, нанесенная путем растворения и сушки на AEROPERL® 300 Pharma (рецептура 2 нанесена на 2000 мг AEROPERL® 300 Pharma; рецептура 3). В качестве растворителя при определении скорости растворимости итраконазола использовался 0,1 молярный раствор соляной кислоты, чтобы имитировать условия

в желудке. В ходе экспериментов из растворов рецептур 1, 2 и 3 отбирались небольшие пробы для определения концентрации итраконазола. Как следует из представленных результатов, растворимость итраконазола в 0,1 молярном растворе соляной кислоты не превышает 3% даже по прошествии двух часов. Эта величина может быть увеличена до 10% в случае использования итраконазола совместно с d-α-токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцинатом (рецептура 2). Однако нанесение итраконазола совместно с d-α-токоферола полиэтиленгликоль 1000 сукцинатом на AEROPERL® 300 Pharma ведет к увеличению растворимости на порядок и более (рецептура 3). Именно в этой форме итраконазол обладает растворимостью, которая позволяет использовать его в рецептурах твердых лекарственных форм, в таблетированной форме.

Аналогичные результаты были получены при нанесении другой трудно рас-

творимой субстанции – бикалютамида 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 бикалютамида в этом же самом растворителе может быть увеличена до 90 % в течение часа, если 50 мг бикалютамида 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 налипают 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

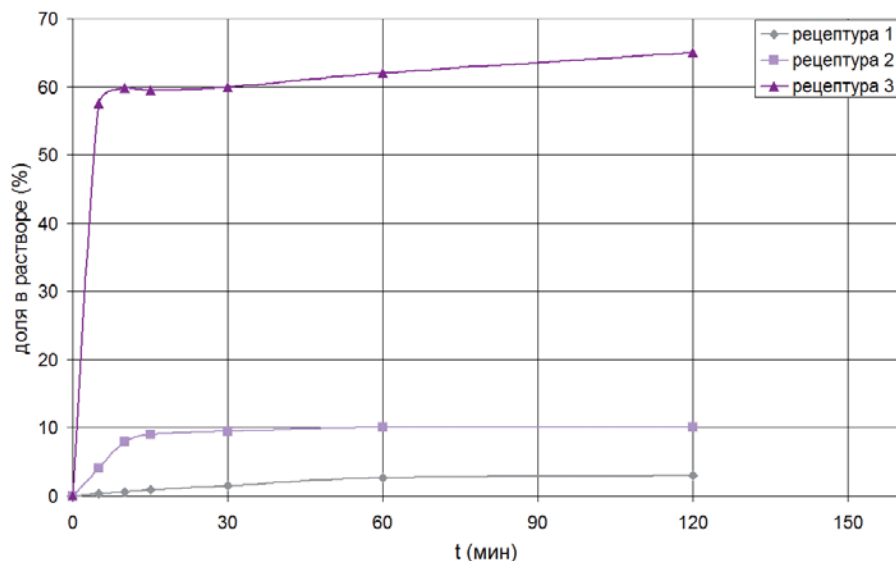


Рисунок 2. Растворимость итраконазола в чистом виде (рецептура 1), в смеси с d-α-токоферолом (рецептура 2), в смеси с d-α-токоферолом и полиэтиленгликолем (рецептура 3)

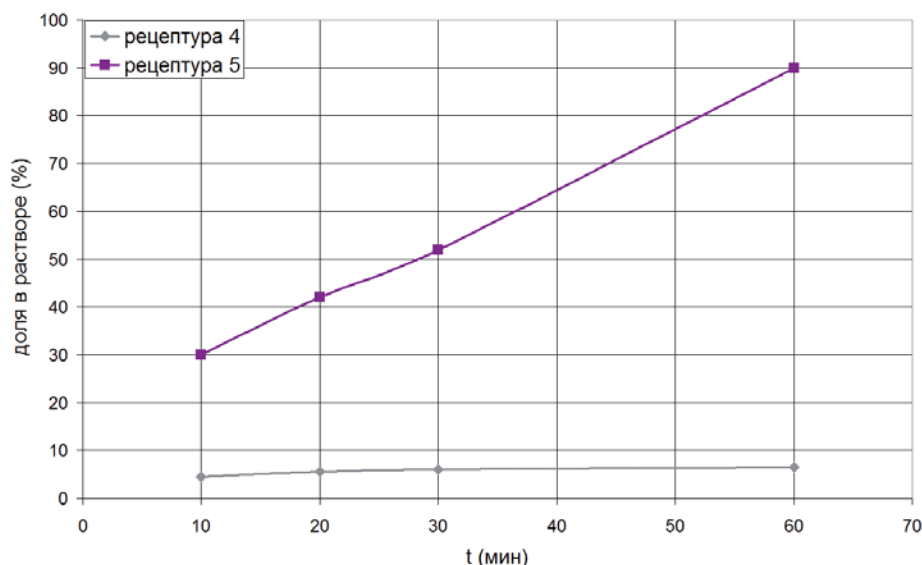


Рисунок 3. Растворимость бикалютамида в чистом виде (рецептура 4), в смеси с полиэтиленгликолем (рецептура 5)

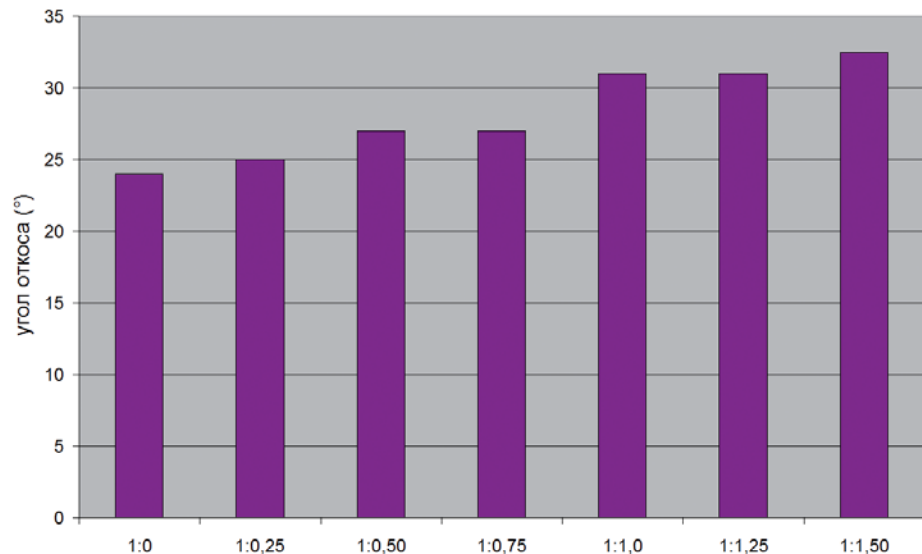


Рисунок 4. Угол откоса AEROPERL® 300 Pharma в зависимости от содержания силиконового масла

ВЫБОР ЛАКТОЗЫ ДЛЯ СУХОГО ПОРОШКОВОГО ИНГАЛЯТОРА



Харри Дж.В. Питерс, специалист по применению ингаляционной лактозы, DFE Pharma, Клеверштрассе 187, 47574 Гош, Германия



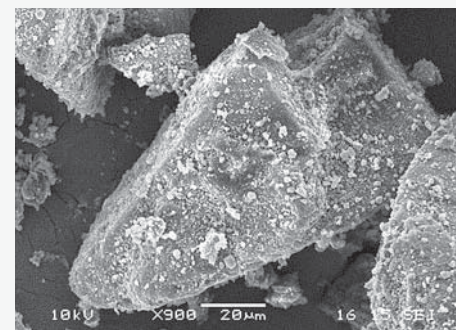
ВВЕДЕНИЕ

Лактоза – популярное вспомогательное вещество, которое входит в состав препаратов, применяемых в сухих порошковых ингаляторах. Применение лактозы для этой цели хорошо изучено и описано. В основном используется альфа-лактоза моногидрат, хотя есть препараты и с безводной бета-лактозой. Лактоза улучшает заполнение, дозирование и подачу лекарства из ингалятора. По фармацевтической лактозе органы здравоохранения требуют дополнительного тестирования и контроля, а по некоторым показателям ужесточают нормативы. Поэтому для такого применения были специально разработаны и используются сорта ингаляционной лактозы.

Часто производителям лактозы задают вопрос, какой сорт ингаляционной лактозы нужно использовать. Нет одного сорта лактозы, который бы подходил для всех случаев. Нужно понимать, какие функции должна выполнять лактоза. Будет ли она использоваться для заполнения ингалятора, для смешивания порошка, для дозирования, для доставки лекарства, или для комбинации этих целей? В данной статье описываются некоторые из этих параметров, которые определяют оптимальный сорт лактозы для сухого порошкового ингалятора.

ОБРАБОТКА ЛЕКАРСТВА

Большинство ингаляционных препаратов содержат высоко активное вещество. Чтобы проникать в легкие, аэродинамический размер частиц активного вещества должен быть меньше 10 микрон. Для достижения такого малого аэродинамического размера частиц активное вещество обрабатывают путем высушивания распылением, кристаллизации или микронизации. Кристаллизованные и микронизированные частицы часто формируют слипающийся порошок, который плохо дозируется. Смешивание с лактозой позволяет разрушить агломераты активного вещества и улучшить его использование.



На фото 1 представлен распад агломератов Флутиказона Пропионата на лактозе

Такой функцией обладают почти все сорта ингаляционной лактозы. Критерием для выполнения этой функции является достаточная площадь поверхности лактозы, чтобы связать частицы активного вещества и не дать им образовывать агломераты. При этом, однако, следует учитывать максимальное количество порошка, которое человек может вдохнуть.

ИНГАЛЯТОРЫ

Были разработаны и продаются несколько типов сухих порошковых ингаляторов с носителями вещества. Все такие устройства можно разделить на 3 группы: капсульные, блистерные и резервуарные. Наиболее важными параметрами для выбора оптимального сорта лактозы являются способ заполнения ингалятора, способ дозирования и способ подачи препарата. После выбора устройства становится ясно, какой должна быть система его заполнения, и какой сорт лактозы нужен для заполнения и опорожнения устройства.

Одной из проблем для разработчиков рецептур является заполнение устройства так, чтобы обеспечить однородность дозирования содержимого. Сегодня системы заполнения могут фасовать небольшие объемы (примерно 10 мг) в масштабе коммерческого производства. Однако для некоторых активных веществ доза может быть меньше 1 мг. Это значит, что нужно увеличить массу порошка-носителя. Часто встречается рецептура с содержанием лактозы более 95%. Из-за высокого содержания лактозы на характеристики смеси (текучесть, слипаемость) сильно влияют соответствующие характеристики лактозы. Способ заполнения зависит от типа выбранного устройства.

Резервуарные устройства

Резервуарные устройства часто заполняют хорошо текучим носителем. Причиной этого является то, что дозирование препарата осуществляется самим устройством. Для обеспечения высокой однородности дозирования система дозирования требует хорошей текучести и постоянной плотности порошка. В этом типе устройств рекомендуется использовать хорошо текучие сорта лактозы с постоянной плотностью. Хорошая текучесть лактозы достигается в основном путем просеивания, средний размер частиц часто превышает 60 микрон.

Блистерные устройства

Блистеры можно заполнять разными способами, но при всех способах порошок должен находиться в ячейке до ее закрытия алюминиевой фольгой. Поэтому порошок не должен «пылить» и должен быть слабо слипающимся. Слипаяемость лактозы можно увеличить путем ее помола или путем добавления в рецептуру сортов лактозы тонкого помола.

Капсульные устройства

В отличие от заполнения трамбовкой или других методов заполнения объема, например, по типу «встряхивания переносчика», для которых требуется хорошо текучий порошок, системы фасовки в капсулы, например, барабанные или поршневые системы, требуют более слипаемых, измельченных сортов лактозы. Просеянные сорта лактозы удовлетворяют этим критериям.

ПОДАЧА ПРЕПАРАТА

В разных источниках указывается, что для некоторых устройств важную роль в подаче препарата играет количество мелких частиц лактозы. Например, при разработке препарата-джереника с использованием другого устройства бывает трудно обеспечить подачу необходимого количества лекарства при той же установленной дозировке. В таких случаях разработчик рецептуры может изменять только ограниченное количество параметров – дизайн устройства и сорт лактозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор оптимального сорта ингаляционной лактозы основывается в основном на типе устройства, способе его заполнения, концентрации и дозировании активного вещества и требуемой подаче препарата. Поэтому для каждой рецептуры нужно подбирать сорт лактозы, удовлетворяющий определенным требованиям каждого из вышеуказанных параметров. Хотя выбор часто осуществляется методом проб и ошибок, обсуждение проблемы с производителем часто может ускорить этот процесс.



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
117216, Москва, ул.Грина, 7 (ВИЛАР)
Тел./факс: (495) 712-10-81;
712-05-81; 712-10-72; 388-57-18