

«Фармацевтическая производственная компания ФармВИЛАР» более десяти лет последовательно занимается продвижением на российский рынок продукции европейских лидеров по производству вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности. Наша компания внимательно следит за всеми инновациями в этой сфере, предлагая российским фармацевтическим предприятиям самые современные фармацевтические субстанции. В этом номере компания «ФармВИЛАР» продолжает серию публикаций, посвященных насущным вопросам применения современных фармингредиентов в производстве лекарственных препаратов.



Сравнительная эффективность гидрофильных марок коллоидного диоксида кремния AEROSIL® при производстве твердых лекарственных форм



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

ВВЕДЕНИЕ

История использования коллоидного диоксида кремния AEROSIL® в фармацевтической промышленности в качестве вспомогательного вещества насчитывает не один десяток лет. AEROSIL® - универсальное вспомогательное вещество, которое используется в твердых, полутвердых и жидких лекарственных формах, в системах трансдермальной терапии и в аэрозольных системах, предназначенных для ингаляции [1, 2]. На сегодняшний момент легче перечислить лекарственные формы, в которых AEROSIL® не применяется, а именно, трансфузионные и ингаляционные системы.

Роль AEROSIL® различна при производстве разных лекарственных форм. В твердых лекарственных формах AEROSIL® используется как глиссант (скользящее вещество) и обеспечивает оптимальную сыпучесть порошков, столь необходимую при прямом таблетировании и производстве капсул. При производстве мазей и гелей AEROSIL® служит очень эффективной загущающей, точнее, тиксотропирующей добавкой. Помимо этого, AEROSIL® применяется при производстве суппозиториев, оболочек таблеток, для стабилизации суспензий и эмульсий.

Компания Evonik Degussa GmbH производит различные типы коллоидного диоксида кремния AEROSIL®, обеспечивая разработчиков лекарственных форм широким спектром возможностей, как для улучшения свойств препаратов, так и для оптимизации производственных процессов. По свойствам поверхности эти типы подразделяются на гидрофильные и гидрофобные. Помимо гидрофобизирования поверхности возможно также механическое воздей-

ствие на частицы AEROSIL®, что ведет к получению уплотненных, деструктурированных и гранулированных типов. При этом все марки AEROSIL® представляют собой белые мелкодисперсные аморфные порошки, состоящие из высокочистого диоксида кремния (не менее 99% SiO₂ в готовом продукте).

AEROSIL® В ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ

Наиболее распространенные на сегодняшний день лекарственные формы - таблетки и капсулы производятся путем дозирования исходных порошков в заданные формы, как-то оболочки капсул или таблеточные пресс-формы. Следует учесть, что высокая производительность и обеспечение однородности веса произведенной единицы возможны лишь при условии высокой сыпучести исходного порошка.

Небольшого количества AEROSIL® (0,3%–0,5% от общего веса рецептуры) достаточно, чтобы улучшить сыпучесть и набивку порошков и гранул, а значит и точность дозировки. Эффективность применения AEROSIL® в качестве скользящего вещества тем выше, чем хуже сыпучесть порошковой смеси.

Как чрезмерно малое, так и чрезмерно большое количество скользящего вещества может негативно сказаться на сыпучести порошка. Недостаточное его количество или плохое качество перемешивания ведут к неравномерному обволакиванию прочих частиц коллоидным диоксидом кремния. Это, в свою очередь, ведет к недостаточному ослаблению сил притяжения между частицами наполнителя и к плохой сыпучести порошка. Слишком большое количество

скользящего вещества или чрезмерно интенсивное перемешивание ведут к почти полному обволакиванию больших частиц коллоидным диоксидом кремния. В этом случае существенно возрастают силы притяжения между отдельными частицами коллоидного диоксида кремния, что также ухудшает сыпучесть порошка. В результате чрезмерного перемешивания (перетир) ухудшается сыпучесть порошка и наблюдается разрыв его частиц.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МАРК АEROSIL® НА СЫПУЧЕСТЬ ПОРОШКОВЫХ СМЕСЕЙ И СВОЙСТВА РЕЗУЛЬТИРУЮЩИХСЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Многообразие марок АEROSIL® заставляет столкнуться с проблемой выбора наиболее подходящей из них. Ранее освещалось, что гидрофобный АEROSIL® R 972 эффективнее в качестве скользящего вещества, нежели гидрофильный АEROSIL® 200 [3,4]. В тех же работах было продемонстрировано, что уплотненный АEROSIL® 200 VV может иметь преимущества в качестве скользящего вещества по сравнению с АEROSIL® 200. Тем не менее, АEROSIL® 200 остается наиболее часто используемой маркой в фармацевтической промышленности.

Вопрос о влиянии удельной поверхности гидрофильных марок АEROSIL® на сыпучесть порошковых смесей оставался до сих пор мало изученным. Для освещения этого вопроса одна и та же порошковая смесь (таблица 1) была исследована на предмет ее сыпучести в зависимости от удельной поверхности АEROSIL®.

Таблица 1

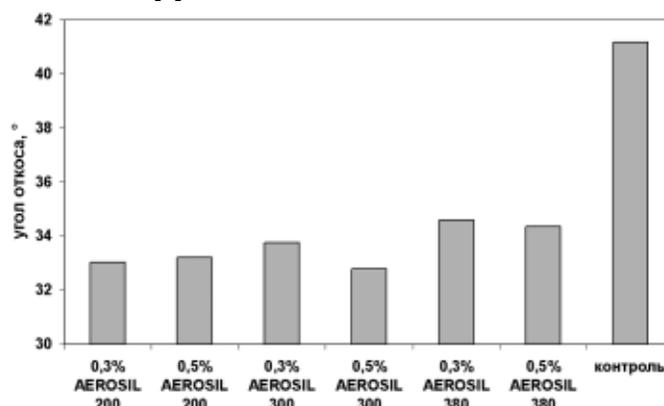
РЕЦЕПТУРА ИССЛЕДОВАННОЙ ПОРОШКОВОЙ СМЕСИ

	%	%	%
Ацетилсалициловая кислота	83,33	83,33	83,33
Целлюлоза (Elcema P 100)	10,37	10,17	10,67
Кукурузный крахмал	5,0	5,0	5,0
АEROSIL®	0,3	0,5	-
Стеариновая кислота	1,0	1,0	1,0

Исследование было проведено для трех гидрофильных марок - АEROSIL® 200, АEROSIL® 300 и АEROSIL® 380 с номинальной удельной поверхностью в 200 м²/г, 300 м²/г и 380 м²/г, соответственно. Смешивание производилось в гравитационном смесителе в течение 10 минут при 60 об/мин. Сыпучесть порошковой смеси характеризовалась с помощью угла откоса. Кроме этого, определялись насыпная плотность, равномерность распределения веса получаемых таблеток и капсул, а также время распада-ния таблеток.

На рис. 1 представлены величины углов откоса в зависимости от гидрофильной марки АEROSIL®. Все три исследованные марки снижают величину угла откоса примерно на 8°–10°, что говорит о значительном увеличении текучести тестируемых порошков. Небольшой разброс в величинах угла откоса, полу-

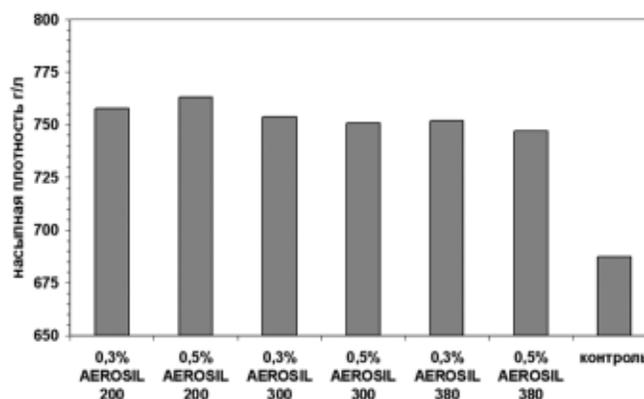
Рисунок 1. Влияние гидрофильных марок АEROSIL® на величину угла откоса.



ченных при применении той или иной марки АEROSIL®, а также при изменении концентрации АEROSIL® следует объяснять ошибкой эксперимента, а не различной эффективностью данных марок.

Непосредственным результатом улучшения сыпучести вследствие применения АEROSIL® является увеличение насыпной плотности исследованной порошковой смеси (рис. 2). И в этом случае следует отметить очень небольшие различия в насыпной плотности при применении различных гидрофильных марок АEROSIL® и при изменении концентрации АEROSIL® с 0,3 % до 0,5 %. В то же время наблюдается существенное увеличение насыпной плотности по сравнению со смесью, не содержащей АEROSIL®.

Рисунок 2. Влияние гидрофильных марок АEROSIL® на насыпную плотность.



Улучшение сыпучести порошка положительным образом сказывается не только на производительности оборудования при производстве твердых лекарственных форм, но и на точности дозирования. На рисунках 3 и 4 представлены величины стандартного отклонения веса капсул (номинальный вес 450 мг) и таблеток (600 мг).

Несмотря на некоторый разброс в результатах, можно с уверенностью утверждать, что и в случае капсул (рис. 3), и в случае таблеток (рис. 4) величина стандартного отклонения уменьшается на 1% и больше. Таким образом, увеличивается точность дозирования порошка, что важно не только с точки зрения технологических аспектов производства, но и с точки зрения соблюдения нормативных положений.

Рисунок 3. Влияние гидрофильных марок AEROSIL® на колебание веса капсул.

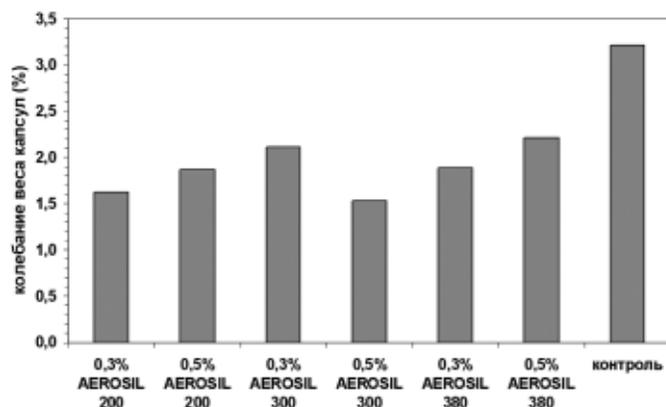
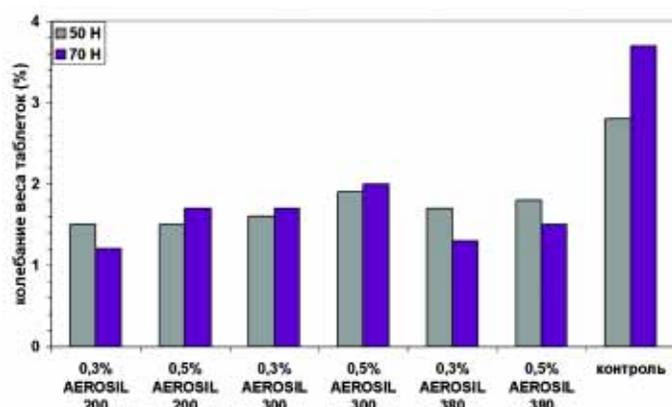


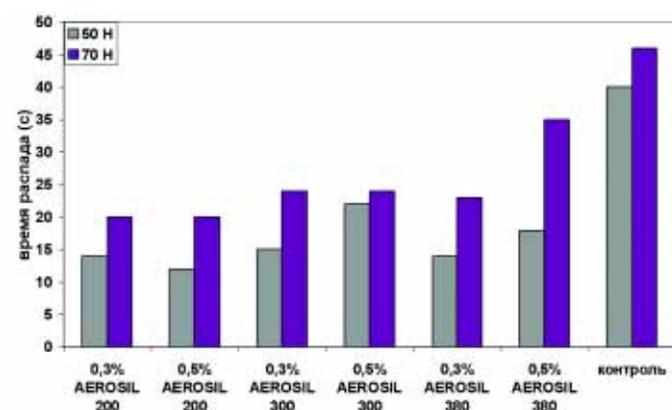
Рисунок 4. Влияние гидрофильных марок AEROSIL® на колебание веса таблеток.



При производстве таблеток также было исследовано влияние давления на прессе (50 Н и 70 Н). При этом можно отметить, что в исследованном диапазоне давление таблетирования существенного влияния на однородность веса таблетки не оказало.

По отношению к произведенным таблеткам следует также отметить, что использование AEROSIL® существенным образом уменьшает время распада таблетки, не влияя при этом негативным образом на ее прочность. Так, на рис. 5 представлена зависимость времени распада таблетки от использованных гидрофильных марок AEROSIL® и давления при таблетировании.

Рисунок 5. Влияние гидрофильных марок AEROSIL® на время распада таблеток.



Чем сильнее давление таблетирования, тем больше время распада таблетки. При использовании AEROSIL® время распада таблетки заданной рецептуры сокращается в полтора-два раза, в зависимости от давления таблетирования. При этом особенных различий во времени распада при применении различных марок AEROSIL® не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали результаты приведенного исследования, использование гидрофильных марок коллоидного диоксида кремния AEROSIL® (AEROSIL® 200, AEROSIL® 300, AEROSIL® 380) улучшает текучесть порошков. Благодаря этому качеству AEROSIL® уменьшается разброс веса капсул и таблеток, ускоряется распад таблеток (зависит от рецептуры!), увеличивается производительность оборудования для производства твердых лекарственных форм.

Исследованные марки AEROSIL® отличаются друг от друга «только» удельной поверхностью. Все они гидрофильны. В исследовании использовались только неуплотненные марки. При этом существенного различия в эффективности действия AEROSIL® 200, AEROSIL® 300, AEROSIL® 380 в исследованной рецептуре не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

[1] von Czetsch-Lindenwald, H. Galenic considerations on Aerosil® (in German). Die Pharmazie, 12(9), 589-592, 1957.

[2] AEROSIL® коллоидный диоксид кремния для фармацевтической промышленности. Технический бюллетень № 1281, Evonik Degussa GmbH.

[3] Jonat, S., Hasenzahl, S., Gray, A., Schmidt, P. C. Mechanism of glidants: Investigation of the effect of different colloidal silicon dioxide types on powder flow by atomic force and scanning electron microscopy. Journal of Pharmaceutical Sciences, 93(10), 2365-2644, 2004.

[4] Jonat, S., Hasenzahl, S., Drechsler, M., Albers, P., Wagner, K. W., Schmidt, P. C. Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients. Powder Technology, 141 (1-2), 31-43, 2004.

AEROSIL® «Эвоник Дегусса» можно приобрести у официального дистрибьютора компании ЗАО «ФПК ФармВИЛАР».

Посетите наш семинар «СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОИЗВОДСТВ» на выставке «Фармтех-2009» 24 ноября Павильон 2, зал Е, в 15-00.



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

117216, Москва, ул.Грина, 7 (ВИЛАР)

Тел., факс: (495) 712-10-81;

712-05-81; 712-10-72;

388-57-18.