

# Физико–химические исследования субстанции микронизированной методом СКФ–технологии

Одним из основных направлений деятельности Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов является выполнение научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ по заказам органов муниципального и федерального управления. В 2010 году совместно с ЗАО «ЦНТ Здоровье» ЦКП (НОЦ) РУДН принимал участие в научно-исследовательской работе «Изучение физико-химических и фармакологических свойств экспериментальных образцов микронизированной субстанции рисперидона» по теме «Разработка технологии создания пролонгированных лекарственных форм социально-значимых препаратов на основе СКФ технологии» (сверхкритическая флюидная технология).



ЦКП (НОЦ) РУДН

В настоящее время лечение психических заболеваний с помощью современных антипсихотических средств пролонгированного действия кардинально отличается от терапии с применением нейролептиков в короткодействующих лекарственных формах, вместо купирования симптомов заболевания и их контроля приводит к ресоциализации пациентов и обеспечению возможности их функционирования в современном обществе.

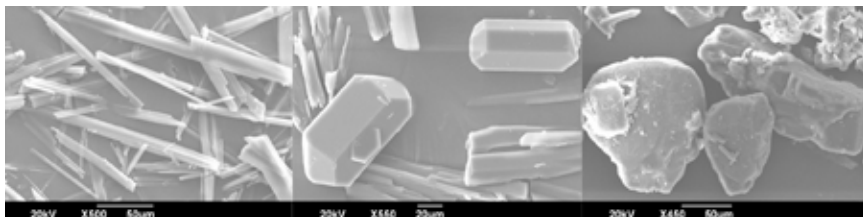
Рисперидон – антипсихотическое средство, производное бензизоксазола, главными показаниями к применению которого являются острая и хроническая шизофрения и другие психотические состояния с превалированием негативной симптоматики.

В ходе проведения исследований впервые была предпринята попытка использования микронизации АФС (активной фармацевтической субстанции) с помощью СКФ технологии для создания новых форм лекарственных препаратов адресного и пролонгированного действия. Главной целью проекта являлись изыскания оптимального способа микронизации и изучение физико-химических свойств, наработанных экспериментальных образцов.

Работа проводилась в соответствии с требованиями, разработанными для осуществления контроля качества активных фармацевтических субстанций, которые установлены нормативными документами, такими как отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», Приказ Минздрава России от 08.12.98 № 354 «О порядке рассмотрения и утверждения проектов нормативных документов по стандартизации в здравоохранении» и национальных фармакопей (Государственная фармакопея XI издания, Государственная фармакопея XII издания, Европейская Фармакопея и Фармакопея США).

В Испытательном центре «Центре контроля качества лекарственных

**Рис. 1.** Экспериментальные образцы субстанции Рисперидон, полученные различными способами микронизации, снятые на растровом электронном микроскопе.



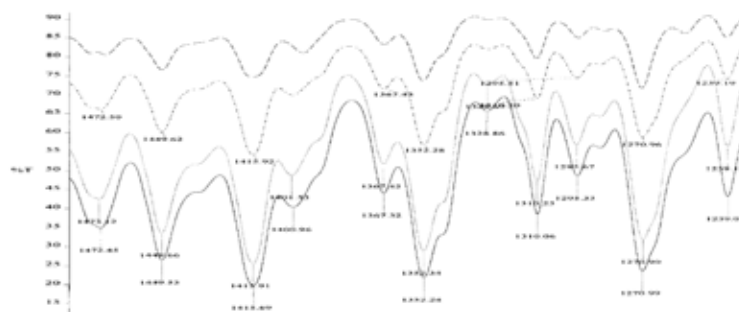
средств» (ИЦ ЦККЛС) ЦКП (НОЦ) РУДН аккредитованном Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии в области фармакопейного контроля качества лекарственных средств проводились исследования по всем показателям в соответствии с требованиями нормативной документации, а также были разработаны дополнительные методы анализа необходимые для детального изучения свойств способа микронизации (ЯМР, электронная микроскопия, рентгенофазовый анализ и др.).

Варьирование различными параметрами процесса микронизации открывает широкие возможности для получения частиц требуемого размера и определенной морфологии, что способствует улучшению результатов анализов по таким важным показателям, как скорость растворения и биодоступность. Разнообразие в структуре экспериментальных образцов, полученных посредством применения различных способов микронизации легко заметить на приведенных ниже фотографиях, сделанных в ходе проведения исследований на растровом электронном микроскопе в Лаборатории аналитической микроскопии ИЦ ЦККЛС.

В настоящей работе испытание на подлинность проводилось путем исследования образцов методами спектрофотометрии в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях; спектрофотометрии в инфракрасной (ИК) области и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Подлинность и неизменность химической структуры микронизированных образцов рисперидона были подтверждены совпадением времён удерживания основных пиков на хроматограммах растворов образцов микронизированного рисперидона и хроматограмме раствора РСО рисперидона при проведении количественного определения методом ВЭЖХ, а также совпадением длин волн максимумов и минимумов УФ-спектров растворов.

Несовпадение полос поглощения в некоторых областях ИК-спектра (2837 – 2223  $\text{см}^{-1}$ , 1484 – 1231  $\text{см}^{-1}$ , 1417 – 1258  $\text{см}^{-1}$ , 1182 – 1023  $\text{см}^{-1}$ , 960 – 801  $\text{см}^{-1}$ , 839 – 681  $\text{см}^{-1}$ , 795 – 636  $\text{см}^{-1}$ ) у РСО (рабочий стандартный образец) и микронизированных образцов в совокупности с имеющимися сведениями о свойствах полиморфизма исследуемого препа-



**Рис.2.** Пример несовпадения полос поглощения у РСО и микронизированных образцов в области 1484 – 1231  $\text{см}^{-1}$

рата, послужили источником предположения об изменении кристаллической формы в результате микронизации.

На основе рентгендифракционных данных были разработаны методики исследования кристаллохимических характеристик полиморфных модификаций рисперидона и критерии их идентификации в образцах, получаемых различными методами микронизации. Вследствие чего изменения кристаллических свойств исследованных образцов в результате различных процессов его микронизации были подтверждены.

В результате проделанной работы были подобраны условия микронизации, получено несколько серий образцов. Подготовлен проект ФСП, в соответствии с которым были проанализированы все экспериментальные образцы. Были подобраны условия и методы анализа, позволяющие характеризовать полученные субстанции более детально. На основании полученных данных были выбраны наиболее перспективные субстанции, физико-химические характеристики которых позволяют считать их наиболее перспективными для изготовления лекарственных форм.

Варьирование различными параметрами процесса микронизации открывает широкие возможности для получения частиц требуемого размера и определенной морфологии, что способствует улучшению результатов анализов по таким важным показателям, как скорость растворения и биодоступность.

**Рис.3.** Увеличенный фрагмент нормализованных рентгендифракционных спектров образца, полученного после сверхкритической микронизации (SAS) и помола в ступке, исходной используемой субстанции и рассчитанных теоретических эталонных рентгендифракционных спектров (монохроматизированное  $\text{CuK}\alpha$ -излучение)

