

Fujicalin®



FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

Кальция гидрофосфат широко используется в качестве эксципиента для прямого прессования. Представители первого поколения фосфатов кальция были твердыми и острыми кристаллами, содержащими кристаллическую воду, что часто вызывало повреждения

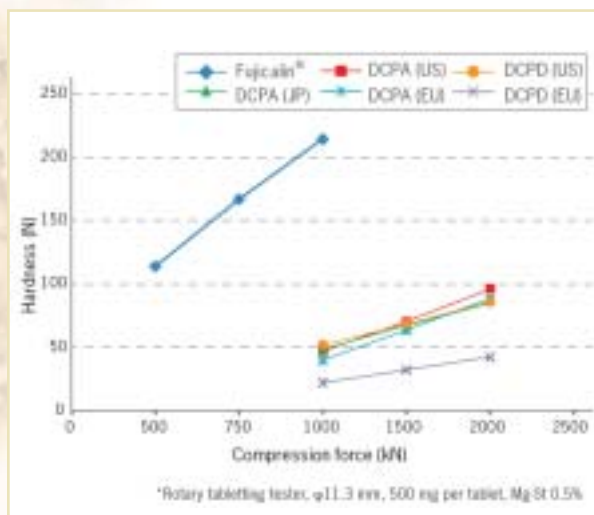
матрицы и пуансонов в процессе таблетирования. Помимо этого во время производства кристаллическая вода могла высвобождаться и вступать в химическое взаимодействие с субстанциями, склонными к гидролизу, негативно влияя на их стабильность. С появлением двухосновных безводных фосфатов кальция (ДБФК) второго поколения острота проблемы износа матрицы и пуансонов значительно снизилась. Однако традиционные ДБФК и двухосновные двухводные фосфаты кальция (ДДФК) не обеспечивают значительных преимуществ в сравнении с другими эксципиентами для прямого прессования, например микрокристаллической целлюлозой, маннитолом, лактозой, сахарозой, мальтозой и крахмалом. Fujicalin® – это гранулы, полученные путем распылительной сушки, разработанные компанией Fuji Chemical Industry, которые представляют собой двухосновный безводный фосфат кальция с уникальными свойствами. При производстве Fujicalin® используется комбинация технологий направленной кристаллизации и грануляции распылительной сушкой для получения частиц сферической формы, что значительно улучшает сыпучесть и прессуемость Fujicalin® в сравнении с таковыми, применяемыми для традиционных ДБФК и ДДФК (рис. 1, 2). Имея сферическую форму частиц с гладкой поверхностью, Fujicalin® является свободно сыпучим порошком благодаря уменьшению трения между частичками. Типичная пористая структура карточного домика, мягкая и легко разрушающаяся при давлении, делает Fujicalin® неагрессивным к таблетирующему оборудованию и создает минимальную, или вообще не создает, абразивность (рис. 3). Хрупкие частички Fujicalin® распадаются во время прессования, что укрепляет межчастичные связи в таблетке и обеспечивает более высокую прочность [3].

Fujicalin® имеет значительно большую удельную площадь по-

Рис. 1. Физические характеристики Fujicalin® и других ДБФК [1, 2]

Характеристика	Fujicalin®	ДБФК (JP)	ДБФК (US)	ДБФК (EU)	ДДФК (US)	ДДФК (EU)
Средний размер частиц (µm)	120	45	154	163	162	163
Насыпная плотность (г / мл)	0,46	0,84	0,69	0,75	0,82	0,89
Плотность после утряски (г / мл)	0,54	1,09	0,84	0,89	1,00	1,09
Поглощение масла (мл / 100 г)	110	63	77	37	50	70
BETSSA* (м ² / г)	36,9	0,7	16,2	18,2	–	–
Угол откоса (°)	29,5	39,6	38,2	37,1	41,6	48,8
Прессуемость (%)	15,1	22,9	17,7	14,9	18,3	18,3
Угол шпатулы (°)	33,3	51,2	44,5	38,7	46,1	48,8
Однородность (T60 / T10)	1,8	3,4	2,8	2,2	3,5	3,1
Индекс Карра	86,5	72,5	76,5	80,5	74,0	75,0

* Удельная площадь поверхности



Fujicalin® обеспечивает более высокую твердость таблетки при одинаковой силе прессования в сравнении с показателем при использовании традиционных фосфатов кальция

Рис. 2. Сравнение твердости таблетки Fujicalin® и других ДБФК и ДДФК

верхности ($36,9 \text{ м}^2 / \text{г}$) и обладает более высокой способностью к адсорбции масел ($110 \text{ мл} / 100 \text{ г}$), чем традиционные ДБФК и ДДФК. При равной силе прессования Fujicalin® сохраняет пористость в 2 – 3 раза выше, чем другие часто используемые эксципиенты, что способствует более быстрой дезинтеграции таблетки. Помимо этого, обладая нейтральным pH и низкой гигроскопичностью, он совместим с влаго- и pH-чувствительными активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ). Fujicalin® используется в фармацевтической и нутрицевтической промышленности во всем мире как ДБФК для таблетирования путем прямого прессования большого ассортимента субстанций.



Производство таблеток пробиотиков с Fujicalin®

Fujicalin® – наиболее подходящий эксципиент для разработки таблеток, содержащих пробиотики, которые можно хранить при комнатной температуре. Срок хранения таких препаратов может быть увеличен до 3 лет. Fujicalin® подтверждает свою эффективность при низкой силе прессования, что позволяет производить твердые таблетки с высоким уровнем жизнеспособности бактерий, так как в процессе таблетирования низкая сила прессования не разрушает микроорганизмы. В качестве успешного примера можем привести таблетки пробиотиков, содержащих *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis* и *Bifidobacteria*, произведенные с помощью Fujicalin® и упакованные в обычную бутылку. Срок их годности при комнатной температуре составляет 3 года (рис. 4).

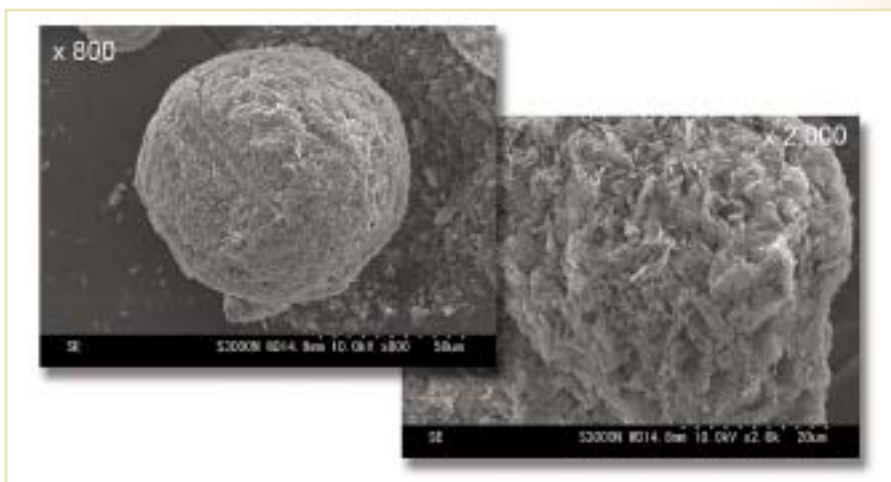


Рис. 3. Типичная пористая структура Fujicalin® (карточный домик)

Рис. 4. Пример типовой рецептуры пробиотика

Компонент	Количество (%)
<i>Bacillus subtilis</i>	10
<i>Streptococcus faecalis</i>	
<i>Bifidobacteria</i>	
Витамины	0,1
Пищеварительный фермент	1
ДБФК	50 – 60
Сахар	25 – 35
Лубрикант	4

Neusilin®

Neusilin® является торговой маркой фармацевтического эксципиента – алюмометасиликата магния, разработанного и выпускаемого компанией Fuji Chemical Industry с 50-х годов прошлого столетия.

В настоящее время Neusilin® известен как вспомогательное вещество с уникальными характеристиками, которое способствует улучшению свойств и фармакокинетики твердых лекарственных форм. Neusilin® аморфен и имеет высокопористую структуру и сферическую форму. Его можно применять для решения различных задач: достижения антислеживающего действия, перевода масляных субстанций в порошок, улучшения сыпучести и повышения твердости таблетки. Коммерчески успешные примеры доказывают, что масляные субстанции могут быть переведены в форму порошка путем адсорбции на Neusilin® и далее быть использованы для производства таблеток или капсул. Кроме того, Neusilin® является превосходным ад-

сорбирующим носителем при подготовке твердых самоэмульгирующихся систем доставки действующего вещества (ТСЭСДДВ) так же, как и твердых дисперсий, производимых путем экструзии горячего расплава (ЭГР), что помогает улучшить профиль растворимости труднорастворимых в воде АФИ. Данные о способности Neusilin® сохранять аморфное состояние АФИ приведены в ряде публикаций.

Твердая самоэмульгирующаяся система доставки действующего вещества палиперидона с Neusilin®

Доказано, что СЭСДДВ являются перспективной технологией, используемой для повышения биодоступ-

ности труднорастворимых в воде АФИ. Появление на рынке таких продуктов, являющихся СЭСДДВ, как Fortovase® (Saquinavir), Norvir® (Ritonavir) и Neoral® (Cyclosporine), обусловило интерес к коммерческому воспроизводству этих технологий. Для того чтобы обойти некоторые недостатки, свойственные традиционным СЭСДДВ, был проведен ряд исследований по переводу СЭСДДВ в твердую форму путем адсорбции на инертный носитель. Kanuganti *et al.* описали твердую СЭСДДВ палиперидона, полученную с помощью Neusilin® US2 в качестве носителя [4]. Биологическая активность палиперидона, активного метаболита рисперидона, ограничена на уровне 28 %.

Исследовательская группа приготовила твердую СЭСДДВ (СЭСДДВ-N) путем адсорбции СЭСДДВ с палиперидоном на Neusilin® US2. С помощью Neusilin® (500 мг / г СЭСДДВ) был получен свободно сыпучий порошок. Угол откоса составил 31,62°, что свидетельствует о хорошей сыпучести. Были проведены исследования порошковой рентгеновской дифракции для подтверждения физической природы АФИ в СЭСДДВ-N (рис. 5). На представленной рентгенодифрактограмме порошка палиперидона интенсивные пики свидетельствуют о естественной кристаллической форме АФИ. Исчезновение пиков в СЭСДДВ-N четко указывает на перевод палиперидона в аморфную или молекулярную форму. Высвобождение лекарственного вещества и эффективность растворения были выше у СЭСДДВ-N в сравнении с таковыми в кристаллической форме. Накопительный процент высвобождения из СЭСДДВ-N составил $94,0 \pm 7,1$ через 60 мин и был значительно выше, чем у контрольного образца ($29,08 \pm 0,9$) (рис. 6). *Ex vivo* исследование проницаемости было проведено на крысах. Оно показало 2–3-кратное повышение абсорбции в пищеварительном тракте крысы СЭСДДВ в сравнении с аналогичным показателем при использовании чистого АФИ (рис. 7).

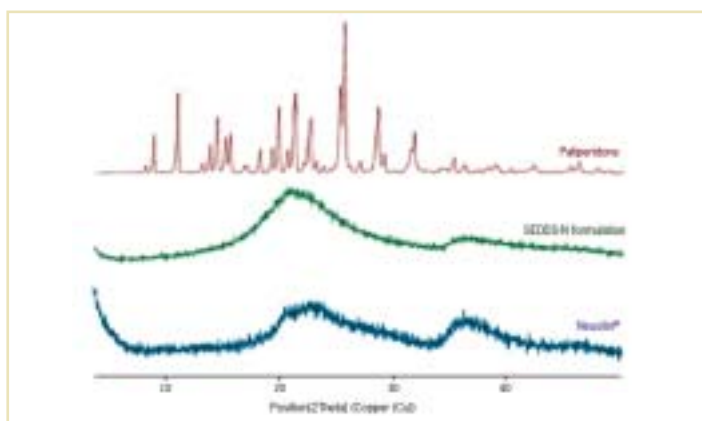


Рис. 5. Рентгеновский дифракционный спектр порошка палиперидона, формула СЭСДДВ-N, Neusilin®

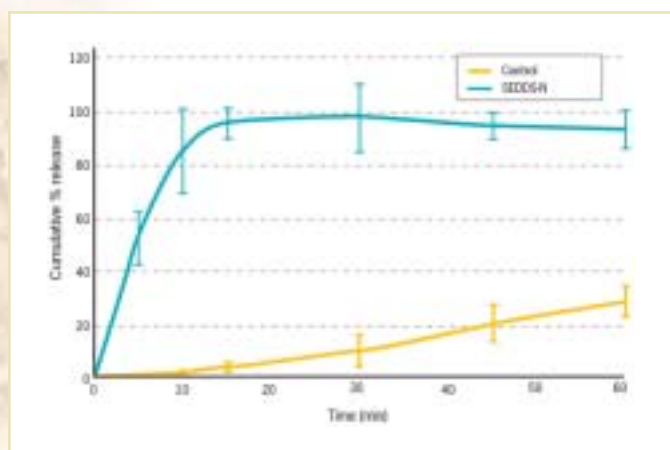


Рис. 6. *In vitro* профиль высвобождения из твердой СЭСДДВ (СЭСДДВ-N) и контрольного образца (порошок палиперидона) (Mean $\pm$ SD; n = 3)

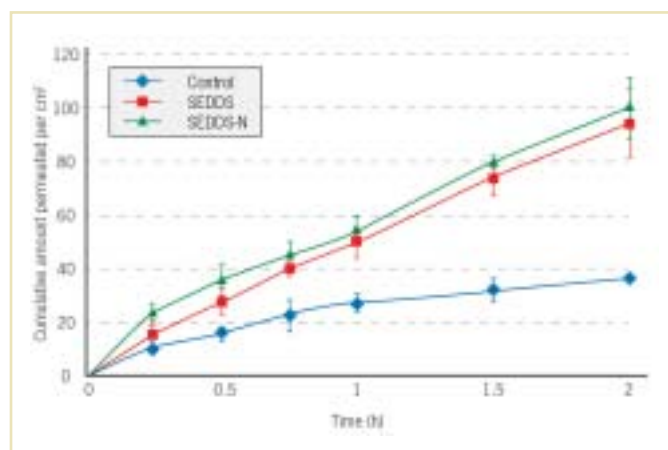


Рис. 7. *Ex vivo* профили проницаемости различных формул СЭСДДВ в пищеварительном тракте крысы (Mean $\pm$ SD; n = 3)

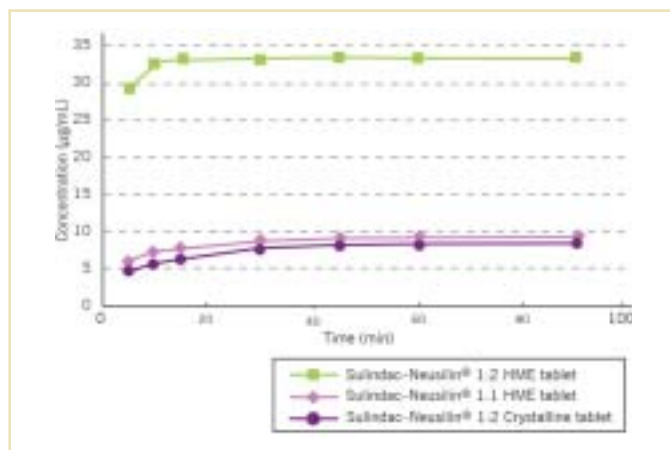


Рис. 8. Профиль высвобождения из таблеток комплекса Сулидак-Neusilin®, полученных путем экструзии горячего расплава

Производство стабильного аморфного комплекса Сулидак-Neusilin® при помощи экструзии горячего расплава (HME)

Maclean *et al.* опубликовали результаты исследования, в котором они применяли Neusilin® US2 в экструзии горячего расплава (HME) [5]. Группа исследователей успешно произвела стабильный комплекс с субстанцией в аморфной форме без добавления полимеров, восков или пластификаторов, которые обычно используются в методе HME. Была приготовлена смесь Сулидак-Neusilin® в соотношениях 1 : 1 и 1 : 2 (весовые пропорции) путем смешивания компонентов и загружена в одношнековое волюметрическое подающее устройство Brabender, которое подавало смесь напрямую в бункер экструдера на скорости, составившей 5 % номинальной. Далее производили экструзию с помощью PrismPharmaLab 16 мм и двухшнекового экструдера (25 : 1 L / D). На время проведения процесса экструзии скорость шнека была установлена на уровне 50 об/мин. Конверсия Сулидака из кристаллического в аморфный комплекс происходила, если экструзию выполняли при температуре 200 °С, которая выше точки плавления Сулидака. Порошкованный образец доставали

из аппарата горячего расплава и затем спрессовывали в таблетки размером 100, 200 и 500 мг. В таблетках с пропорцией Сулидак-Neusilin® 1 : 2 достигнуто 100 % высвобождение субстанции в течение 90 мин в сравнении с показателем 9 %, полученным при высвобождении кристаллического Сулидака из таблетки Сулидак-Neusilin® в такой же пропорции (рис. 8). Образцы сплава оставались аморфными при хранении в течение 3 мес при 40 °С / 75 % ОВ (рис. 9). Образцы сплава Сулидак-Neusilin® в пропорции 1 : 2 оставались аморфными в течение более 17 мес при комнатной температуре. ВЭЖХ анализ во время и после периода хранения показал отсутствие химической деградации, что доказывает физическую и химическую стабильность аморфной фазы. Важно заметить, что кристаллический Сулидак без полимеров кристаллизуется в течение 24 ч при комнатной температуре или примерно через 2 нед, в смеси Сулидак-ПВП в соотношении 1 : 1.

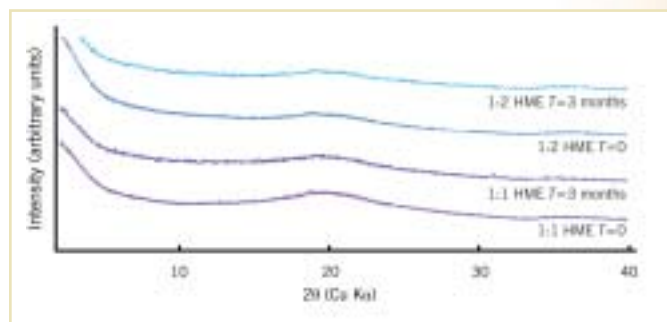


Рис. 9. Рентгеновский дифракционный спектр образцов комплекса Сулидак-Neusilin®, хранящихся при 40 °С / 75 % ОВ. Все образцы сохраняли аморфную форму в течение 3 мес

Ссылки

- Schlack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D. 2001. Properties of fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. *Drug Dev Ind Pharm.* 27, 789 – 801.
- Schüssele A, Bauer-Brandl A. 2003. Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia. *Int J Pharm.* 257, 301 – 304.
- Takami K, Machimura H, Takado K, Inagaki M, Kawashima Y. 1996. Novel preparation of free flowing spherically granulated dibasic calcium phosphate anhydrous for direct tableting. *Chem. Pharm. Bull.* 44, 868 – 870.
- Swetha Kanuganti, Raju Jukanti, Prabhakar R. Veerareddy, and Suresh Bandari. Paliperidone-Loaded Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) for Improved Oral Delivery. *J DispersSci Technol.* 33 (4), 2012.
- Mura P, Valleri M, Cirri M, Mennini N. 2010. New solid self-microemulsifying systems to enhance dissolution rate of poorly water soluble drugs. *Pharm Dev Technol.* 17 (3); 277 – 84, 2012.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

ООО «Витэк»
Россия, 107497, г. Москва,
ул. Иркутская, 11, корп. 1.
Тел./факс: +7 (495) 5893455.
info@witec.ru
www.witec.ru

ООО «ВИТЭК ИНДАСТРИАЛ»
Украина, 650101, г. Одесса,
ул. 25й Чапаевской Дивизии, 6/1,
офис 134.
Тел./факс: +380 (48) 7779175,
+380 (48) 7051601.
info@witec.com.ua,
www.witec.com.ua



FUJI CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.