

Аморфизация лекарственных препаратов путем совместного измельчения с Neusilin®

Аморфизация кристаллических веществ может быть достигнута с помощью нескольких методов. Наиболее распространенным из них является плавление и затвердевание путем быстрого охлаждения над жидким азотом или медленного охлаждения при комнатной температуре. Другие способы аморфизации лекарственных средства включают измельчение, выпаривание растворителя, распылительную сушку и лиофилизацию. Аморфизация твердых веществ может быть достигнута за счет высокоэнергетического измельчения или совместного измельчения с помощью наполнителей, в результате чего образуются микронизированные частицы с их распределением по размерам на субмикронных уровнях. Эти аморфные формы находятся в более высоком энергетическом состоянии по сравнению с его кристаллическим аналогом и, следовательно, обеспечивают преимущество с точки зрения растворимости, растворения и биодоступности.

Аморфизованные формы кристаллических лекарств способствуют значительному улучшению скорости их растворения и повышению биодоступности.

В данной статье представлен более простой способ измельчения лекарств с помощью Neusilin® методом твердой дисперсии. Плохая растворимость в воде – большая проблема почти для 40 % новых химических веществ, выпущенных во всем мире, и процесс совместного измельчения с Neusilin® может решить эту задачу. В данной технической статье не рассматриваются все плюсы и минусы Neusilin®, но описаны преимущества применения синтетической формы магния алюмометасиликата в качестве наполнителя для совместного измельчения.

Таблица 1.
Методы улучшения биодоступности слаборастворимых в воде лекарств

Метод	Преимущество	Ограничение
Совместное измельчение	Простое измельчение с соответствующими материалами для предотвращения рекристаллизации, улучшения смачиваемости, растворимости и растворения, а также повышения стабильности	Для более быстрой аморфизации чувствительных к температуре активных веществ требуется низкая температура или криоизмельчение
Твердая дисперсия (горячий расплав, испарение растворителем)	Коллоидные частицы с малым размером, улучшение смачиваемости, растворимости и растворения, повышение стабильности	Ослабление АФИ при высоких температурах расплава, увеличение размера

Обычное измельчение

Измельчение кристаллических лекарственных препаратов может быть достигнуто путем индуцированной аморфизации или преобразования в другие кристаллические полиморфы. Однако, несмотря на то что измельчение может привести к уменьшению размера частиц или превращению кристаллического состояния лекарственного средства в аморфное, стабильность этих составов подвергается более высокому риску из-за частичной аморфизации, температуры измельчения и т.д.

В процессе измельчения обычно образуются высокоэнергетические частицы, которые, как правило, возвращаются к кристаллическим формам, если в состав не было добавлено большое количество поверхностно-активного вещества или стабилизатора. В свою очередь, это может уменьшить растворимость и ухудшить растворение. Во время измельчения в шаровой мельнице возможно попадание влаги, вследствие чего в смеси образуются комки, что в дальнейшем нарушает процесс обработки.

Примеры исследований

1. Индометацин и Neusilin® US2

Индометацин является нестероидным противовоспалительным препаратом, который способствует уменьшению лихорадки, боли и воспаления. Это кристаллический и плохо растворимый в воде порошок, скорость его пероральной абсорбции часто контролируется скоростью растворения в пищеварительном тракте. Индометацин, совместно измельченный с Neusilin® US2 в соотношении 1 : 5 при относительной влажности 75 % и комнатной температуре в баночной мельнице, состоящей из цилиндрической фарфоровой банки и циркониевых шариков, привел к полной аморфизации в течение 5 дней.

Профили растворимости и растворения оценивали с использованием порошков в аппарате для растворения II типа USP. Профили растворения индометацина с Neusilin® US2 изначально и при хранении в течение 1 – 3 мес при температуре 40 °C и относительной влажности 75 % показали небольшое повышение максимальной переходной концентрации (МПК) от исходного образца до образца, хранящегося в течение 1 мес. Даль-

нейшее хранение на протяжении 2 мес не изменило МПК. Максимальная стабильная концентрация (МСК) вначале была в 13 раз выше, чем растворимость кристаллического индометацина, и возростала по мере хранения.

Аморфные твердые вещества сополимера индометацина с Neusilin® US2 (1 : 4 и 1 : 5) при относительной влажности 75 % были физически стабильными при хранении в течение 3 – 6 мес при температуре 40 °С и относительной влажности 75 %. Дальнейшее исследование объемов и диаметров пор для исходных и хранимых образцов не выявило различий, указывающих на то, что при хранении не происходит дальнейшего осаждения лекарственного средства из пор Neusilin® US2.

2. Ацеклофенак с Neusilin® US2

Ацеклофенак является нестероидным анальгетиком, жаропонижающим и противовоспалительным лекарственным средством группы плохо водорастворимых препаратов класса II БКС. Совместное измельчение ацеклофенака с Neusilin® US2 в соотношении 1 : 5 при температуре 25 °С в течение 20 ч с использованием модифицированной шаровой мельницы приводило к полной аморфизации. Исследования растворения препаратов in vitro, проведенные для чистого препарата, через 5 и 20 ч после совместного измельчения показали более высокую скорость растворения по сравнению с кристаллическим ацеклофенаком. Смесь ацеклофенака / Neusilin® US2 показала 103 % растворение в течение 3 ч по сравнению с 92 % – в конце 8-го часа.

Начальная скорость растворения лекарственного средства также была больше с 20-часовым образцом для совместной обработки, чем с 5-часовым, свидетельствуя о полной аморфизации, что может быть обусловлено точкой плавления

лекарственного средства. Как правило, при измельчении при комнатной температуре более высокая температура плавления требует большего времени измельчения. Аморфизация может занимать меньше времени, если измельчение будет происходить при низкой температуре плавления.

Аморфная смесь Ацеклофенака и Neusilin® была физически стабильной в случае хранения при температуре 40 °С и относительной влажности 75 % на протяжении 4 нед. Анализ XRD, DSC и FITR подтвердил аморфное состояние Ацеклофенака после 4-недельного периода стабильности без возврата к кристаллическому состоянию.

Шаровое измельчение других лекарственных средств, таких как кетопрофен и нанопрексин, содержащих карбоновую кислоту, а также прогестерона показало полную аморфизацию при измельчении с помощью Neusilin®.

Механизм стабильности

Считается, что взаимодействие Neusilin® с лекарственным средством стабилизирует смесь во время хранения, и рН может быть основным фактором, влияющим на ее стабильность. Neusilin® US2 нейтрализует рН в отличие от других силикатов и может иметь широкий диапазон совместимости. В случае слабодиссоциированных препаратов предпочтительнее совместное измельчение со щелочным классом Neusilin®, например FL2 или FH2. Они имеют диапазон рН 8,0 – 10,0 и считаются эффективными в поддержании стабильности слабодиссоциированных препаратов, таких как квинприла гидрохлорид.

Наличие силанольных колец на поверхности Neusilin® делает его как потенциальным донором протонов, так и их акцептором. Водород связывает силанолы с лекарственным средством, также происходит взаимодействие между лекарственным средством и ионами металлов на поверхности Neusilin®. Рекомендованы такие стабилизи-

рующие механизмы: индометацин, ацеклофенак и другие препараты, содержащие карбоновую кислоту.

Заключение

Neusilin® можно успешно использовать для получения аморфных твердых веществ из кристаллических слабодиссолируемых в воде лекарств с помощью метода совместного измельчения. Аморфизация способствует улучшению растворимости и уменьшению времени растворения.

Основные преимущества использования Neusilin® US2

- При использовании Neusilin® US2 возможна полная аморфизация кристаллического препарата, слабо растворимого в воде.
- Аморфизация способствует лучшему растворению лекарственного вещества и повышению его биодоступности.
- Таким образом, физически стабильный и аморфизованный препарат не возвращается обратно к кристаллической форме. □



Контактная информация:

Для получения образца просим обращаться в компанию Witec, которая является эксклюзивным дистрибьютором:

Одесса, 65101, Украина,
ул. 25-й Чапаевской дивизии, 6/1,
офис 134
Тел. / факс: +38 (048) 777-91-73,
777-91-75, 705-16-01
E-mail: office@witec.com.ua
www.witec.com.ua

Москва, 117393, Россия,
ул. Профсоюзная, 56, офис 23 – 28
Деловой центр «Черри Тауэр»
Тел.: +7 (495) 666-56-68,
+7 (499) 110-81-09
E-mail: office@witec.ru

