



Вы меняетесь – мы создаем возможности

## Повышение растворимости методом твердой дисперсии с использованием производных целлюлозы: концепция, процессы и обеспечение качества



**Юлия Шмырева,**  
канд. фарм. наук, HARKE Pharma



**Dr. rer. nat. Dirk Schmalz,**  
Dipl. Biochem,  
Member of Cellulose-Experts Working  
Party at EDQM, Strasbourg



**Dr. Jörg Brunemann,**  
Dipl. Chem, Managing Director,  
HARKE Pharma

*Quidquid agis prudenter agas et respice finem*

*Что бы вы ни делали, делайте это с умом и думайте о последствиях*

Эзон

**М**ногие из новых АФИ имеют низкую растворимость в воде и, как следствие, низкую биодоступность. Необходимо повысить растворимость таких молекул для эффективной терапии пациентов. Твердые дисперсии (SD) могут быть способом достижения этой цели. AQOAT как и НР и ГПМЦ являются широко используемыми во всем мире полимерами для получения твердых дисперсий.

### Концепция

В последние годы разработано большое количество новых активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), которые были тщательно

изучены и включены в состав лекарственных препаратов. Многие, если не большинство, из новых АФИ имеют низкую растворимость в водной среде, поэтому их пероральное применение вызывает определенные сложности.

Твердые дисперсии (solid dispersion, SD) – это технология, вызывающая огромный интерес, так как позволяет получать «пересыщенный» раствор в биологических жидкостях, который может быть стабильным, по крайней мере в течение периода времени, достаточного для всасывания АФИ.

При получении твердой дисперсии молекулы вспомогательного

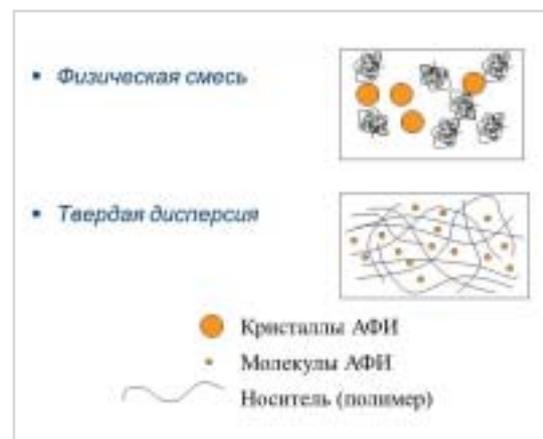


Рис. 1. Твердая дисперсия (источник: Shin-Etsu)

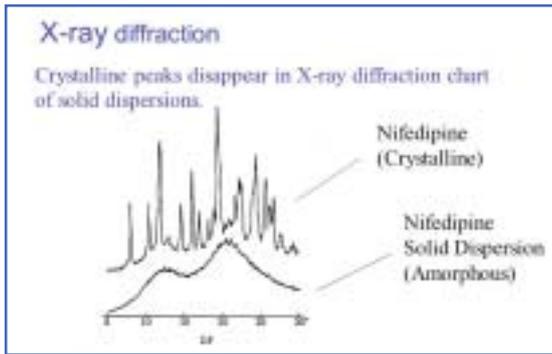


Рис. 2. Уменьшение дифракции рентгеновских лучей при использовании технологии твердой дисперсии

вещества (ВВ) (полимера) интеркалируют (встраиваются) в кристаллы лекарственного вещества, разрушая тем самым его упорядоченную структуру. В этом случае отношения между кристаллом и энтальпией сольватации улучшаются по уровню наблюдаемой растворимости. Как следствие образуется раствор, который термодинамически не стабилен, но в котором осаждение кинетически затруднено в течение определенного времени. Подтвержденное разрушение кристаллической структуры можно легко контролировать (уменьшение кристаллических пиков в спектрах X-ray дифракции).

### Подтверждение принципа действия

Достаточно давно по результатам проведенных исследований было установлено, что твердые дисперсии с Shin-Etsu AQOAT (ГПМЦ ацетат-сукцинат) действительно повышают растворимость модельной субстанции нифедипина (Tanno et al., 2004). Тем не менее исследователи использовали относительно нефизиологический фосфатный буфер (рН 6,8) с низкой ионной силой.

При реализации коммерческих проектов и из личного общения с CRO выяснилось, что применяемые буферы оказывают большое влияние на растворимость твердых дисперсий.

Это обстоятельство свидетельствует о вовлеченности комплексов с переносом заряда между молекулами АФИ и ВВ (макрополимера), что является одним из ключевых моментов в SD-концепции. Более

того, зачастую это объясняет несоответствие между выводами, сделанными *in vitro*, и результатами, полученными *in vivo*. Буферы имеют значение!

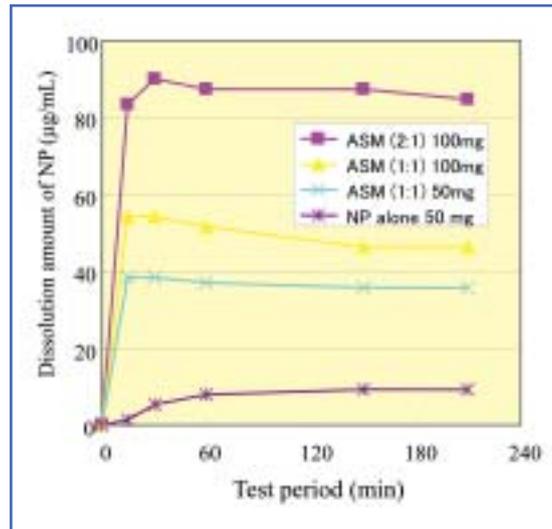


Рис. 3. Повышение растворимости: субстанция нифедипина и твердые дисперсии нифедипина (источник: Tanno et al.)

Time (min)	NP alone 50 mg	ASM (1:1) 50 mg	ASM (1:1) 100 mg	ASM (2:1) 100 mg
0	0	0	0	0
15	1,3	38,4	54,3	83,4
30	5,3	38,4	54,3	90,1
60	7,9	37,1	51,7	87,4
150	9,3	35,8	46,4	87,4
210	9,3	35,8	46,4	84,8

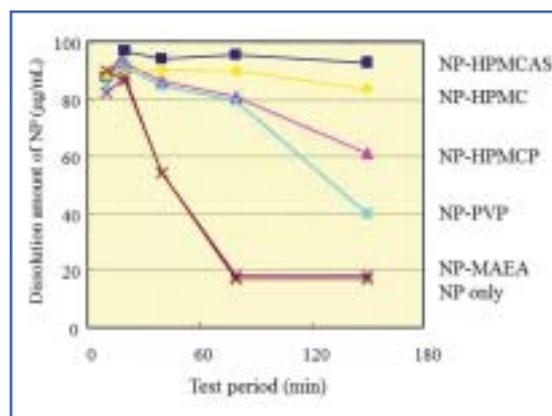


Рис. 4. Метастабильный раствор – замедление эффекта рекристаллизации (источник: Tanno et al.)

### Стабильность – вопросы и проблемы

Твердая дисперсия означает предотвращение термодинамического равновесия на протяжении макси-

мально длительного времени, но в долгосрочной перспективе природа всегда побеждает. Тем не менее, чем сильнее комплексы с переносом заряда между АФИ и ВВ, тем лучше для (мета)стабильности. На примере нифедипина была рассмотрена стабильность в сухой фазе, в результате чего было установлено, что при определенных условиях ее длительность может достигать почти 24 мес. (Tanno et al.).

Дополнительным вопросом является стабильность «пересыщенного» раствора. Рис. 4 отображает стабильность в фосфатном буфере в течение почти 3 ч. Несмотря на то, что это не очень долго, но все же может быть достаточно для всасывания в организме.

Shin-Etsu AQOAT, как и ГПМЦ-фталат, являются полимерами с кислотными группами и нерастворимы в кислых средах. В результате твердые дисперсии обоих полимеров не будут высвобождаться в желудке. В случае, когда это может быть проблемой, ГПМЦ выступает веществом выбора. Этот полимер также дает возможность получать твердые дисперсии, только с несколько более низкой эффективностью, он не зависит от pH среды и имеет другие функции, необходимые для использования в указанной технологии, но более высокую температуру стеклования (Tg) при экструзии горячего расплава.

### Технологическая реализация: сушка или плавление

Оба метода – со-растворение в общем растворителе или плавление как эвтектической смеси – будут способствовать тесному контакту молекул АФИ и ВВ. Разумеется, исследователи используют оба метода. И оба способа являются возможными с использованием производных целлюлозы.

Как правило, распылительное высушивание может быть использовано при определенных обстоятельствах для получения достаточно большого количества препаратов с помощью метода твердой дисперсии. Тем не менее в этом случае применение нежелательных растворителей и отсутствие оборудования могут стать серьезными ограничениями. Следует учитывать, что масштабирование от лаборатории до производства

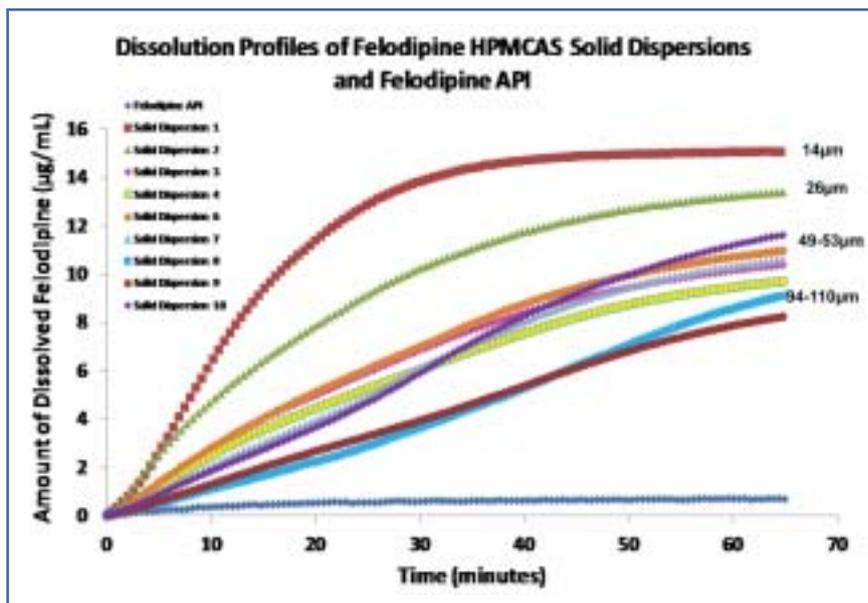


Рис. 5. Различный размер частиц из разных распылительных форсунок обуславливает различную растворимость. Это может стать причиной слабой *in vitro* – *in vivo* корреляции (источник: Shin-Etsu)

grade	lot	viscosity	Loss on Drying	Substituent (%)				free acid (%)		Total acid (%)
				MeO	HPO	Ac	Suc	Succinic acid	Acetic acid	
AS-MF		cP								
Temp. (°C)										
roter (rpm)										
before HME		2.76	1.3	23.0	7.2	9.3	11.4	0.03	0.04	0.07
160	100	2.66	1.3	22.9	7.1	9.4	11.1	0.44	0.10	0.53
	200	2.60	1.1	23.1	7.2	9.3	10.8	0.68	0.12	0.80
	300	2.60	1.1	23.0	7.1	9.4	10.7	0.85	0.14	1.00
180	100	2.62	1.2	23.0	7.3	9.2	10.8	0.72	0.11	0.82
	200	2.59	1.1	23.0	7.2	9.3	10.8	0.77	0.12	0.89
	300	2.59	1.1	23.1	7.2	9.3	10.9	0.88	0.12	1.00
200	100	2.50	1.1	23.0	7.2	9.2	10.4	1.19	0.16	1.35
	200	2.46	1.0	23.0	7.2	9.3	10.5	1.09	0.15	1.23
	300	2.50	1.2	23.0	7.2	9.1	10.1	1.13	0.16	1.29

Рис. 6. Стабильность Shin-Etsu Aqoat в HME (источник: Sarode et al.)

в любом случае сопряжено с некоторым риском: крупные распылительные сушилки имеют большие форсунки, которые определяют иные размеры частиц или другое их распределение. Такие изменения могут иметь влияние на *in-vitro-in-vivo* корреляции биодоступности препарата.

Экструзия горячего расплава (HME) является альтернативным способом получения твердой дис-

персии с достаточным выходом и обеспечением качества. Инвестиции в данном случае кажутся более ограниченными по сравнению с теми, которые необходимы для внедрения метода распылительной сушки. В данном случае термостабильность АФИ становится ключевым фактором. Как правило, получение твердой дисперсии должно отображать поведение эвтектической смеси. Настолько, насколько

натрия хлорид снижает температуру замерзания воды, АФИ снизит температуру стеклования полимера. Но чистый Shin-Etsu Aqoat становится мягким приблизительно при 130° С. Даже если возможно понизить температуру при смешивании, она может повлиять на АФИ и собственно на полимер. Следует отметить, что Shin-Etsu Chemical Ltd. очень тщательно исследовали высвобождение свободных кислот (уксусной и янтарной) в зависимости от нагревания и вращающего момента.

### Гарантия качества

Как и большинство гениальных идей, концепцию твердой дисперсии очень легко понять: техники применения – осуществимы, инвестиции – ограничены, преимущества для пациентов и производителей – очевидны.

Тем не менее воспроизводимость вызывает некоторые сложности. Основой всего является взаимодействие (независимо от природы связей: гидрофобные, ван-дер-Ваальсовы, ионные или водородные) между АФИ и полимером. Такие силы обычно влияют на макроскопически видимую сольватацию логарифмическим путем.

Это, к сожалению, означает, что небольшие отклонения в составе в результате приводят к большим вариациям поведения. Здесь степень замещения является наиболее критическим параметром. Примечательно, что различные марки Shin-Etsu AQOAT дают существенно отличающиеся результаты в отношении повышения растворимости. Но при этом небольшие отклонения по степени замещения – все абсолютно в пределах спецификации – могут изменить растворение или «пересыщенность» препарата. Эта проблема может быть решена полностью или частично с помощью подхода «качество при разработке» (QbD). Shin-Etsu имеет образцы QbD с различными степенями замещения, что позволяет избежать вариативности даже при небольших изменениях в пределах индивидуального состава.

### Выводы

Производные целлюлозы, в частности ГПМЦ ацетат-сукцинат, являются хорошим выбором для получения твердых дисперсий, если данная методика является оптимальной для повышения растворимости АФИ. Эти ВВ приемлемы во

всем мире по нормативным и этическим характеристикам. Производитель гарантирует обеспечение качества, основанного на подходе QbD. Оба метода – распылительное высушивание/испарение растворителя или экструзия горячего расплава – позволяют реализовать технологическое решение. ■

### References

Все авторы работают в Техническом отделе компании Harke Pharma GmbH (Мюльхайм на Руре, Германия).

Брошюры и информация Shin Etsu Chemical Co. Ltd (Токио).

Sarode et al. Carbohydrate Polymers, 2014, Vol. 101, p. 146 – 153.

Tanno et al. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004, Vol. 30, Nr. 1, p. 9 – 17.

### Контактная информация:

#### HARKE Pharma GmbH

45479 • Германия • Мюльхайм на Руре • Xantener Str. 1

#### Dr. Dirk Schmalz

Technical Director  
Authorised Signatory  
Тел.: +49 (0)208-3069 2310  
Моб.: +49 (0)174-3069 464  
Факс: +49 (0)208-3069 2311  
E-mail: drsz@harke.com

#### Шмырёва Юлия Викторовна

Кандидат фармацевтических наук  
Технический специалист  
Тел.: +49 (0)208-3069 2740  
Моб.: +49 (0)172-2047 209  
Факс: +49 (0)208-3069 2741  
E-mail: dry@harke.com

#### Follow us on LinkedIn, Twitter or Facebook

www.linkedin.com/HARKE Pharma  
www.twitter.com/harkepharma  
www.facebook.com/harkepharma



**Harke Pharma GmbH является официальным дистрибьютором Shin-Etsu на территории таких стран, как Австрия, Англия, Болгария, Венгрия, Германия, Грузия, Дания, Ирландия, Исландия, Латвия, Литва, Нидерланды, Норвегия, Польша, Румыния, Словакия, Словения, Турция, Украина, Финляндия, Чехия, Швейцария, Швеция, Эстония.**



С Новым  
Годом и  
Рождеством!

