«Фармацевтическая отрасль», август № 4 (69) 2018

Использование оптимального носителя в твердых дисперсных системах

Еще в 60-х годах прошлого столетия благодаря применению твердых дисперсных систем удалось улучшить биодоступность плохо растворимых в воде лекарственных веществ.

В данной статье проанализировано новейшее поколение твердых дисперсий, которые состоят из плохо растворимого в воде лекарственного вещества, нерастворимого адсорбента-носителя, полимера и поверхностно-активного вещества (сурфактанта) (рис. 1). Технически это аморфная твердая суспензия, а не истинный твердый раствор.

При использовании новейших самомикроэмульгирующих систем доставки лекарств (SMEDDS) твердый дисперсионный порошок превращается в идеальную пероральную твердую лекарственную форму. Выбор подходящего нерастворимого носителя – адсорбента и солюбилизатора очень важен для поддержания биодоступности.

Ниже описано три метода применения адсорбента-носителя в различных твердых дисперсных системах (рис. 2).

Рис. 1. Основные адсорбирующие компоненты аморфной твердой дисперсии

Рис. 2. Три метода применения адсорбента-носителя в различных твердых дисперсиях

Необходимые свойства для использования носителя в твердых дисперсиях

Безусловно, физические и химические свойства носителя влияют на биодоступность лекарственного вещества.

При работе с порошковыми системами возникают такие трудности, как пыление, плохая прессуемость и плохая текучесть. Твердые порошки с малым размером частиц имеют плохую текучесть и могут прилипать к таблетирующим машинам, что затрудняет их обработку.

Иногда во время хранения возможны нарушения стабильности, возникающие под действием температуры или влаги.

Оптимальные свойства носителей:

- Высокая способность загрузки лекарственного вещества
- Высокий индекс распада
- Высокий индекс сжимаемости
- Большая площадь поверхности / адсорбционная способность
- Большая способность защищать лекарственные вещества от влаги

Носители на основе силикатов

В нескольких препаратах твердой дисперсии были использованы кальция силикаты, коллоидный кремния диоксид и магния алюмометасиликаты. Некоторые из них являются очень перспективными и их можно применять во время такой технологической обработки, как грануляция горячим плавлением и SMEDDS.

Грануляция горячим плавлением

При разработке твердой дисперсной системы для лекарственного препарата BAY 12-9566 Guptaetal [1] готовили тройные дисперсные гранулы с использованием грануляции горячим расплавом. Сначала лекарственный препарат BAY 12-9566 добавляли в расплавленный твердый дисперсный носитель Gelucire® 50 / 13, поддерживая температуру 90 °C. Neusilin® US2 предварительно нагревали в грануляторе до 80 °C в течение 15 мин при перемешивании со скоростью 300 об / мин. Затем расплавленную смесь по каплям добавляли к Neusilin® в течение 1 мин при непрерывном перемешивании. В течение еще 1 мин проводили гранулирование в горячем расплаве при увеличенной скорости перемешивания 600 об / мин для получения трехкомпонентных дисперсных гранул лекарственных веществ Gelucire® 50 / 13 и Neusilin® US2. Путем воздушного охлаждения гранулы дисперсии доводили до комнатной температуры с последующим просеиванием через сито № 18 BSS. Сыпучие гранулы дисперсии перерабатывали в таблетки. Профиль растворения BAY 12-9566 из дисперсных гранул определяли с помощью устройства USPTypeII со скоростью 75 об / мин. Профиль растворения трехкомпонентных дисперсных гранул Gelucire® 50 / 13 и Neusilin® US2 был значительно улучшен в сравнении с одним лекарственным веществом или физической смесью равного количества лекарственных веществ. Профиль растворения лекарств показал увеличение с 60 до 90 % в течение 2 ч (рис. 3). Хотя общепринято, что высокоэнергетическое состояние лекарственного средства в аморфных твердых дисперсиях имеет тенденцию возвращаться к низкоэнергетической кристаллической форме при хранении, дисперсионные гранулы с Neusilin®, которые хранили при температуре 40 °C и относительной влажности воздуха 75 %, показали улучшенную физическую стабильность аморфного состояния [2, 3].

Neusilin® использовали в качестве адсорбента-носителя с другими препаратами класса BCSII – лекарственными веществами с высокой проницаемостью и низкой растворимостью, такими как Мелоксикам [4], Напроксен, Кетопрофен и др.

Самоэмульгирующая система доставки лекарственного вещества (SMEDDS)

Если процесс приготовления не требует стадии горячего плавления, то SMEDDS является наиболее подходящей системой. SMEDDS может быть успешно адсорбирована на носитель на основе силикатов. Например, капсулы и таблетки Пироксикама и Кетопрофена, полученные с помощью SMEDDS (Labrasol® / Labrafil®) – Zeopharm®, показали лучшее растворение в сравнении с препаратом SMEDDS с Neusilin® [5]. Однако при использовании Glyburide силикатный носитель, такой как Aerosil®, был исключен, поскольку он не давал желаемого индекса распада. Zeopharm® 5170 и Aeroperl® имели более низкий индекс распада в сравнении с Neusilin® после адсорбции SMEDDS. Несмотря на это, в таблице приведены данные, подтверждающие, что препарат Neusilin®-SMEDDS образует самые твердые таблетки, имеющие наименьшую массу.

Это становится возможным только благодаря физическим характеристикам Neusilin®. Кроме того, таблетки с Neusilin® SMEDDS имели сходное время распада в сравнении с таковым Aeroperl®. Профиль растворения, полученный из готовых таблеток, показал улучшенную растворимость в сравнении только с Glyburide [6] (рис. 4).

Таблица. Состав и свойства таблеток SMEDDS

Название	Neusilin®	Aeroperl®	Zeopharm®
Глибенкламид (мг)	5	5	5
Самомикроэмульгирующая позиция (мл)	800	800	800
Абсорбент (мг)	350	350	350
Натрия карбоксиметилцеллюлоза (мг)	-	400	400
Натрия кроскармеллоза (мг)	95	50	50
Магния стеарат (мг)	5	10	10
Масса таблетки (мг)	1,255	1,615	1,615
Твердость (N)	50	30	10
Время дезинтеграции (мин)	9 – 12	8 – 13	-

Перспективы

Твердые дисперсии становятся все более популярными, поскольку 40 % наиболее часто используемых лекарственных форм на американском рынке являются плохо растворимыми

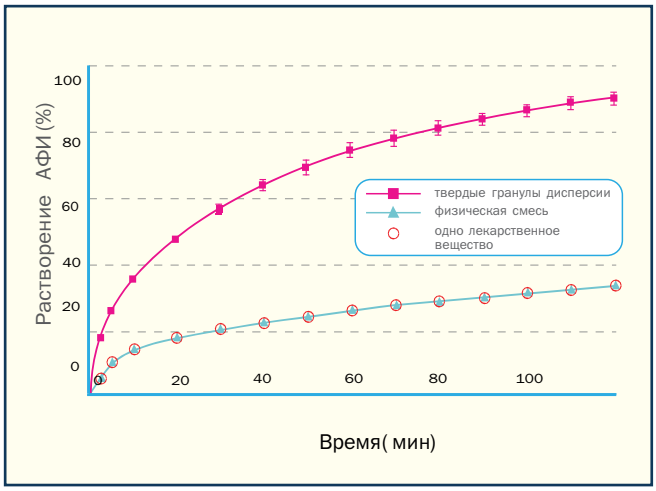

Рис. 3. Сравнение профилей растворения BAY 12-9566 в 0,1 N HCl, 1 % SLS с использованием устройства USP Type II со скоростью 75 об / мин. Профиль растворения лекарственного вещества из твердых гранул дисперсии; соответственно физическая смесь и только одно лекарственное вещество. N = 3, бар представляет стандартное отклонение ref (Gupta et al., 2001)

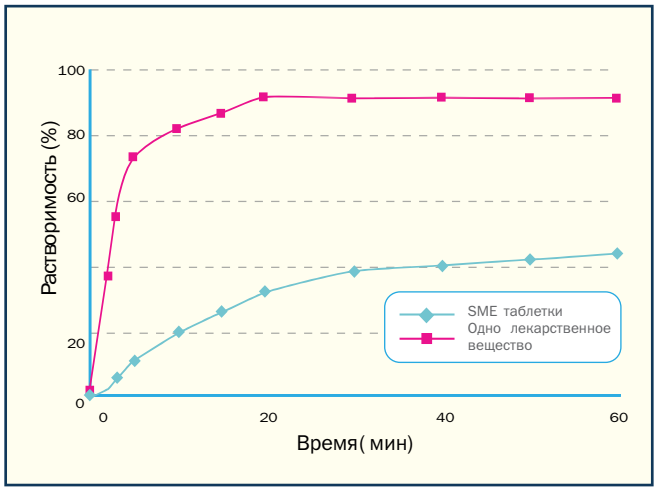

Рис. 4. Профиль растворения таблеток Glyburide SMEDDS (Catarzi et al., 2008)

в воде лекарственными веществами. Neusilin® US2 производства компании Fuji и другие эксципиенты с аналогичными физико-химическими свойствами, такими как высокая площадь поверхности, адсорбционная способность, пористость, антикомкование и улучшенная распадаемость, позволяют устранить проблемы с обработкой и стабильностью слаборастворимых в воде лекарств, а также улучшить их биодоступность. Дополнительное преимущество Neusilin® в качестве носителя для твердой дисперсии — это то, что в отличие от других силикатов, которые по своим свойствам являются либо кислыми, либо щелочными, Neusilin® нейтрален и совместим с АФИ, что позволяет создавать более стабильные рецептуры. Наконец, Neusilin® US2 поддерживает аморфизацию, что в свою очередь обеспечивает биодоступность Исследования стабильности аморфных препаратов класса IIBCS после шарового помола с Neusilin® US2 показали физическую устойчивость во время хранения от 3 до 6 мес при температуре 40 °C и 75% относительной влажности. ■

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

Ссылки:

1. *Gupta MK, Goldman D, Bogner RH, Tseng YC. Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with asurfacead sorbent. Pharm Dev Tech. 6: 563-72, 2001.*
2. *Gupta MK, Bogner RH, Goldman D, Tsend YC. Mechanism for furtherenhancementin drug dissolution from solid-dispersion granules upon storage. Pharm DevTech. 7: 103-12, 2002.*
3. *Gupta MK, Tseng YC, Goldman D, Bogner RH. Hydrogen bonding with adsorbent during storagegoverns drug dissolution from solid-dispersion granules. PharmRes. 11: 1663-72, 2002.*
4. *Aghazadeh-habashi A, Jamali F. Improved Solubility, Dissolution and Absorption Rates of Meloxicam Using Neusilin and Gelucire 44 / 14. AAPS Annual Meeting and Exposition, 2004.*
5. *Marchaud D, Blachez P, Girard JM, Miolane C. Development of tablets with Self-Microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). AAPS Annual Meeting and Exposition, 2005.*
6. *Catarzi F, Valleri M, Cirri M, Mura P. Development and Characterization of Self-Microemulsi ed tablet do sage forms of Glyburide. 6th world meeting on Pharmaceutics, BioPharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2008.*