

Как наука о полимерах меняет функциональную роль капсул

Новые достижения в области науки о полимерах расширяют ту роль, которую играют капсулы в разработке лекарственных средств, их доставке, а также в проведении медицинских исследований. На сегодня существуют виды капсул с немедленным, отложенным, контролируемым, адресным или кишечным высвобождением. Специализированные капсулы уже сейчас могут играть функциональную роль в улучшении биодоступности, отвечать клиническим потребностям в отношении специфических профилей времени действия в плазме крови, исключить адресную деградацию АФИ в пищеварительном тракте и повысить эффективность препарата для пациентов.

Высвобождение лекарственных веществ из твердых капсул

Капсулы на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) были разработаны в качестве альтернативы продуктам животного происхождения для удовлетворения различных требований промышленности. ГПМЦ обеспечивает большую совместимость с гигроскопичными материалами и исключает образование поперечных связей, что может происходить с желатином в условиях ускоренного испытания стабильности. Способность выдерживать резкие перепады температуры без потери эффективности делает ГПМЦ важным полимером для изготовления капсул. Кроме того, следует также учитывать религиозные требования и диетические особенности определенных категорий пациентов.

Компания Capsugel представила капсулы из ГПМЦ, полученные с помощью метода терможелатинизации, как способа исключения систем гелеобразования, которые являлись причиной растворения в условиях in-vitro. Таким образом,

новые капсулы на основе ГПМЦ распадаются независимо от pH и, по данным биологических исследований in-vivo, обеспечивают биоэквивалентность в сравнении с желатиновыми капсулами [1].

Кислотоустойчивые капсулы

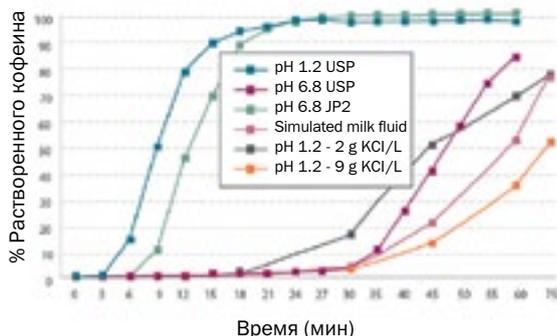
Капсулы DRcaps™, выпуск которых начался в 2011 г., обладают свойствами отложенного высвобождения и предназначены для обеспечения достаточной кишечной растворимости или устойчивости к желудочной среде продуктов нутрицевтики. Данные капсулы защищают ингредиенты от высвобождения в желудке и обеспечивают полное растворение в кишечнике – согласно результатам гамма-сцинтиграфии в среднем 52 мин от момента начала распада [2]. Кроме того, DRcaps исследовали с использованием технологии «капсула-в-капсуле». При испытаниях на растворение и распадаемость в условиях in-vitro использовали капсулу DRcaps с двойной стенкой, которая значительно повышает кислотоустойчивость (pH

1.2) и замедляет растворение в буферном растворе (pH 6.8) JP2. В данном испытании двойные DRcaps не демонстрировали значительного замедления на стадии pH 6.8 JP2. Исследование показало, что на кислотоустойчивость DRcaps не влияет содержание в среде растворения до 40% спирта (этанола), что может способствовать снижению сброса дозы (излишнее высвобождение фармацевтической субстанции из лекарственных форм с модифицированным высвобождением) в продуктах с отложенным высвобождением. Результаты также подтвердили, что эти капсулы можно рассматривать как вариант лекарственной формы для перорального применения с расширенными возможностями отложенного высвобождения.

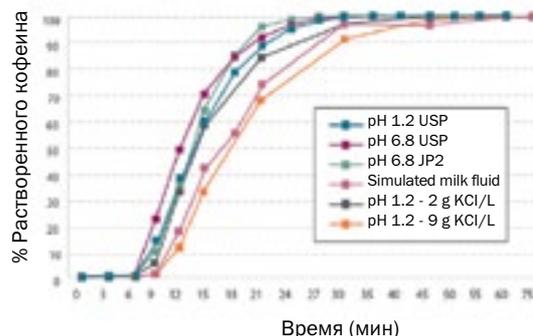
В другом исследовании, результаты которого появились в медицинских журналах, описано, что в Масачусетской больнице общего профиля капсулы DRcaps использовали в качестве нетрадиционного метода лечения пациентов с тяжелыми за-



Влияние гелеобразующей системы на поведение ГПМЦ-капсул в тесте на растворимость



In vitro растворимость кофеина в капсулах Vcaps® Plus

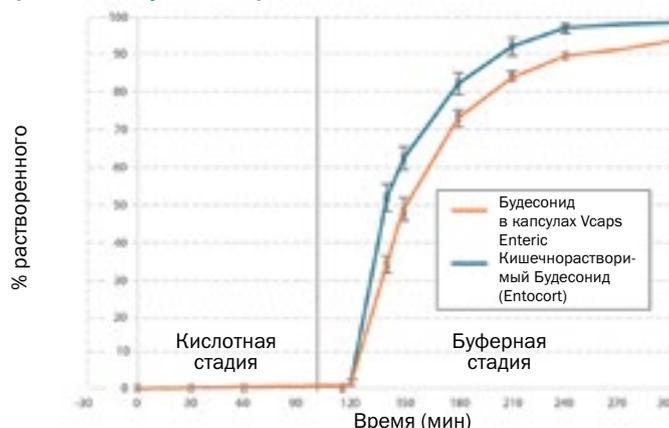


болеваниями. Исследователи использовали предварительно скринированный замороженный фекальный материал здоровых доноров для лечения больных с рецидивирующей диареей, обусловленной C.difficile-ассоциированной инфекцией (C. difficile – CDI), основной причиной заболеваемости и смертности. Благодаря назначению капсул не было необходимости в проведении инвазивных процедур, что исключало риск осложнений, связанных с их выполнением. Кроме того, это способствовало уменьшению стоимости лечения. Среди 20 пациентов, принимавших капсулы DRcaps, у 14 отмечены клинические признаки устранения диареи после первого приема и отсутствие симптомов в течение 8 недель. Для оставшихся 6 пациентов был проведен повторный курс лечения, и у 5 пациентов были отмечены признаки устранения диареи. Таким образом, показатель устранения клинических признаков диареи составил 90%.

Полная защита лекарственных препаратов в кишечнике

В конце 2016 г. компания Capsugel представила функциональные капсулы, которые можно использовать в качестве полноценной альтернативы для обеспечения свойств кишечной растворимости и отложенного высвобождения без нанесения функционального покрытия. В капсулах Vcaps®

Кишечное высвобождение без необходимости нанесения функционального покрытия с капсулами Vcaps® Enteric



Enteric использована смесь полимеров ГПМЦ и гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMC-AS). Хотя данная смесь полимеров отличается от используемой в капсулах enTRinsic, Vcaps® Enteric обладает аналогичными преимуществами: более простое обеспечение доставки в кишечник от ранних стадий разработки препарата до его коммерческого производства.

Эти кишечнорастворимые капсулы соответствуют требованиям действующих монографий Европейской, Японской Фармакопей и Фармакопеи США и прошли исследования в условиях in-vitro для ряда соединений. Результаты свидетельствуют, что они обеспечивают защиту желудка от агрессивных АФИ и замедляют их высвобождение, обеспечивая максимальное всасывание.

Капсулы Vcaps® Enteric совместимы со всеми, и даже самыми чувствительными АФИ.

Защита для высокочувствительных малых и крупных молекул в пищеварительном тракте

Технология доставки лекарств enTRinsic™ обеспечивает полную кишечную растворимость и целевое высвобождение активных веществ, чувствительных к кислоте и температуре, в верхних отделах пищеварительного тракта без использования функциональных покрытий. В качестве примера можно привести нуклеотиды, пептиды, вакцины и живые биотерапевтические продукты. Установлено, что капсулы с кишечнорастворимой оболочкой, в которой использованы одобренные для фармацевтического применения полимеры, быстро распадаются при

pH 5.5, что обеспечивает оптимальное всасывание в верхних отделах пищеварительного тракта. Эта технология также позволяет разработчикам ускорить разработку рецептур неустойчивых в кислой среде продуктов или раздражающих желудок соединений, поскольку использование функциональных капсул позволяет исключить стадии подготовки функционального покрытия, его нанесения, масштабирования производства и валидации процесса.

Будущее функциональных капсул

Испытания, проведенные в условиях in-vivo, показали, что растворимые соединения хорошо абсорбируются как из Vcaps® Plus на основе ГПМЦ, так и из желатиновых капсул. Эффективность обоих типов капсул является преимущественно сопоставимой, за исключением некоторых применений. Например, капсулы на основе ГПМЦ могут взаимодействовать с плохо растворимыми АФИ, что приводит к более низкой скорости кристаллизации в пищеварительном тракте. Это может быть важно в тех ситуациях, когда в кишечнике присутствуют перенасыщенные АФИ, что может произойти при приеме высокоактивной соли, либо слабоосновного АФИ. В этих случаях капсулы на основе ГПМЦ могут помочь со-

хранить перенасыщение за счет ингибирования процесса кристаллизации.

Степень, в которой ингибирование процесса кристаллизации влияет на эффективность in-vivo, будет зависеть от конкретной сферы применения, но ГПМЦ может играть роль функционального вспомогательного вещества, которое улучшает биодоступность [5]. Разработчики на предприятии Capsugel (Lonza) под названием Vend, штат Орегон (США), полагают, что примерно 40% молекул являются слабоосновными, основная pKa которых составляет от 2 до 7, и почти все они плохо растворимы в воде. Это указывает на то, что для множества соединений предпочтительнее будут капсулы на основе ГПМЦ [6].

Выводы

Сегодня ГПМЦ-капсулы являются не просто альтернативой желатиновым капсулам, они предоставляют множество возможностей для усовершенствования доставки лекарственных средств. На протяжении всего процесса – от исследования до применения у человека – капсулы на основе ГПМЦ обеспечивают предсказуемую доставку простых препаратов с немедленным высвобождением и обеспечивают необходимое адресное высвобождение, защиту от влаги и доставку в кишечник.

Разнообразие доступных ГПМЦ-капсул в сочетании со множеством инновационных стратегий и технологий для доставки лекарственных веществ предлагает вариант в целях решения проблем современных АФИ и создания платформы для разработки составов, ориентированных на пациента, которые включают в себя следующее поколение молекул в процессе развития. ■



Capsugel

Lonza

Pharma & Biotech

Контактная информация:

Более подробную информацию можно найти на нашем официальном сайте:
www.capsugel.ru
За более подробной информацией обратитесь по телефону +7 (495) 795-37-77 к представителю отдела продаж в вашем регионе

Официальный представитель компании Capsugel на территории Украины – ООО «Анид Фарма Пекеджинг».
Тел.: +38 (044) 379-21-30 (-31, -32)
Константин Шарпило
e-mail: ksharpilo@ukr.net



Список использованных источников:

1. Stegemann S. et al. Comparative Human In-Vivo Study of an Immediate Release Tablet Over-encapsulated by Gelatin and Hydroxypropyl Methyl Cellulose Capsules – Impact of Dissolution Rate on Bioequivalence. *Amer Pharm Review*, Nov./Dec., 2015. Vol. 18, Issue 7.
2. Amo R. DRcaps Capsules Achieve Delayed Release Properties for Nutritional Ingredients in Human Clinical Study. A Capsugel-commissioned study conducted by Bio-Images Research in Glasgow, Scotland, completed in 2013.
3. He XW, Groshens E et al. Prolonged gastric acid resistance using a new double DRcaps approach. *Capsugel R & D Hard Capsule Applications*, Colmar France.
4. Youngster I, Russell GH et al. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection. *JAMA* (2014). Published online October 11, 2014.
5. Richardson M., Morgan M. Next Generation HPMC Capsules Bioequivalence and Functional Performance, *Pharmaceutical Technology*, April, 2016.
6. Capsugel data on file.