

Трудности и решения в работе с активными фармацевтическими ингредиентами, чувствительными к влаге

Лилия Харисовна Каримова, к. х. н., Директор по развитию бизнеса «Эр Ликид» ООО (бизнес-направление фармацевтика и нутрицевтика SEPPIC)

Вступление

Технологи современной фармацевтической отрасли неустанно ищут альтернативные способы более эффективного производства уже существующих лекарственных средств (ЛС), а также разрабатывают новые химические вещества – ингредиенты для их выпуска.

Целью усилий технологов является получение качественных лекарственных препаратов с такими улучшенными свойствами, как надлежащая биодоступность, безопасность, низкая токсичность, отсутствие побочных эффектов и контролируемое высвобождение.

Основным требованием, предъявляемым к любой фармацевтической рецептуре, было и остается сохранение стабильности одного или нескольких активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в составе готовой лекарственной формы вплоть до

окончания срока годности ЛС. Стабильность препарата в течение всего срока годности является гарантией его эффективности и безопасности для пациентов.

Из множества факторов, которые могут привести к дестабилизации и деградации ЛС, следует отметить термическое воздействие, окисление, ультрафиолетовое излучение, воздействие микроорганизмов и, конечно, влияние влаги [1].

Многие АФИ и вспомогательные вещества по своей природе гигроскопичны или, иными словами, чувствительны к влаге. Одним из основных источников влаги является атмосферная влажность, которая влияет на АФИ как физически, так и химически. Свойства твердых фармацевтических форм на основе гигроскопичных ингредиентов, такие, например, как текучесть, способность к прессованию, растворимость, стабильность, а так-

же сохранение активных свойств АФИ в сложных составах, в значительной степени зависят от воздействия влаги.

Чтобы не допустить деградации лекарственных форм в результате гидролиза [3], при разработке ЛС на основе гигроскопичных ингредиентов технологи-фармацевты уделяют особое внимание именно защите от влаги.

В статье представлены современные эффективные способы защиты гигроскопичных АФИ.

1. Защита изнутри

Слипание или слеживание порошковых смесей – актуальная проблема для фармацевтического производства [3]. Механизм слипания сводится в основном к поглощению влаги гигроскопичным ингредиентом, следствием чего становится агломерация частиц. Образование затвердевшего порошка отрицательно влияет на технологичность и качество продукта и может привести к гидролизу АФИ.

Одним из способов защиты состава ЛС от влаги является использование во время процесса таблетирования эксципиента, поглощающего влагу вместо актив-

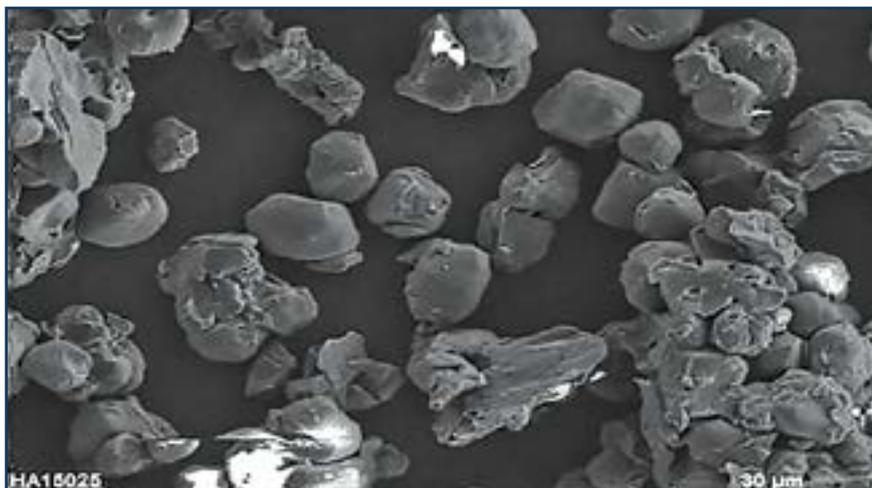


Рис. 1. СЭМ-снимок Sepistab™ ST 200

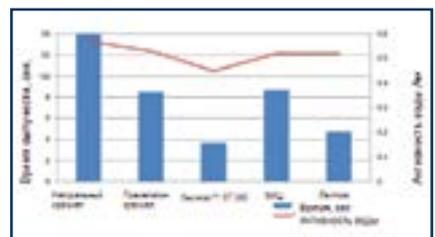


График 1. Сыпучесть различных эксципиентов в соответствии с EP 2.9.16 и их значения активности воды Aw

ного вещества. Введение в состав ЛС такого антислеживающего агента способствует предотвращению разложения самого АФИ.

В качестве антислеживающих эксципиентов используют силикаты магния и алюминия, карбоксиметилцеллюлозу или кальция карбонат [5]. Все эти наполнители имеют пористую структуру и хорошо связывают воду.

Компания SEPPIC (Франция) предлагает использовать в качестве антислеживающего агента частично прежелатинизированный крахмал Sepistab™ ST 200. Кроме способности поглощать влагу, Sepistab™ ST 200 обладает лучшими по сравнению с другими средствами сыпучестью, сжимаемостью и имеет весьма низкий показатель активности воды.

1.1. Свойства Sepistab™ ST 200

Sepistab™ ST 200 – универсальный эксципиент, сочетающий в себе преимущества как натурального, так и прежелатинизированного крахмала. Продукт является одновременно и хорошим связующим, и дезинтегратором, имеет отличную сыпучесть и сжимаемость, удельная площадь его поверхности составляет 0,5 м² / г (по сравнению с примерно 0,25 м²/г у других частично прежелатинизированных крахмалов). Помимо вышеперечисленных свойств Sepistab™ ST 200 характеризуется весьма низким значением активности воды, что делает его одним из лучших на сегодня влагопоглощающих эксципиентов.

Как можно видеть из рис. 1, Sepistab™ ST 200 представляет собой гранулы сферической формы, что обеспечивает ему лучшую, чем у других антислеживающих агентов, текучесть (график 1).

Из того же графика видно, что Sepistab™ ST 200 обладает самым низким среди протестированных эксципиентов показате-

лем активности воды. Напомним, что показатель активности воды указывает на содержание так называемой свободной воды в веществе и определяет активную составляющую содержащейся в продукте влаги. Только свободная вода, а не вода, связанная в структуре самого наполнителя, может вызвать гидролиз АФИ.

Самое низкое значение параметра активности воды наряду с пористой структурой и высокой текучестью делает Sepistab™ ST 200 уникальным универсальным наполнителем, наиболее применимым для адсорбции влаги.

1.2. Условия использования Sepistab™ ST 200

Sepistab™ ST 200 можно использовать в концентрациях от 10 до 30 % в составе, поскольку он может заменить несколько наполнителей одновременно. Продукт применим как для наполнения капсул, так и для изготовления таблеток.

В настоящее время Sepistab™ ST 200 используют в процессе производства многих ЛС, продаваемых во всем мире.

2. Влагозащитное пленочное покрытие

Наиболее очевидным решением для физической защиты готового лекарственного препарата является специальная упаковка. Эффективность этого метода, однако, не исключает возможности поглощения влаги влагочувствительным ЛС при многократном

вскрытии указанной упаковки в процессе использования.

В этом случае лучшим решением становится защита влагочувствительных ядер с помощью влагозащитного покрытия. Идеальное влагозащитное покрытие должно обеспечивать низкую влагопроницаемость ЛС без ущерба для его функциональности и растворимости [6].

Чтобы пленочное покрытие могло защитить ядро, оно должно содержать гидрофобный ингредиент, которым может стать либо сам полимер покрытия, либо гидрофобный пластификатор в его составе.

2.1. Характеристика Sepifilm™ LP

Sepifilm™ LP производства компании SEPPIC вот уже более 30 лет используют ведущие фармацевтические компании мира для защиты влагочувствительных АФИ. Sepifilm™ LP представляет собой серию готовых к применению пленочных покрытий, содержащих в качестве гидрофобного ингредиента стеариновую кислоту, которая препятствует проникновению влаги в ядро лекарственной формы.

В зависимости от гигроскопичности состава ядра таблетки используют различные марки Sepifilm™ LP, обеспечивающие степень влагозащиты от стандартной до экстремальной, полностью заменяющей дорогостоящую алюминиевую блистерную упаковку.

Таблица 1.
Состав таблеток ранитидина

Ингредиент	Содержание, %
Ранитидин	33,4
МКЦ	32,75
Лактоза	32,55
Магния стеарат	0,5
Кремния оксид	0,8

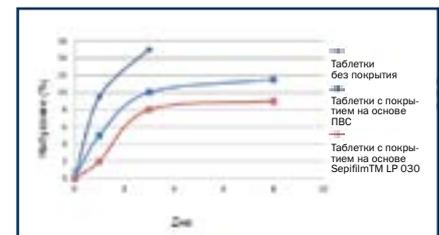


График 2. Поведение таблеток ранитидина, покрытых различными покрытиями, при 25° С и 75% относительной влажности

Sepifilm™ LP можно наносить на порошки, пеллеты или таблетки, варьируя увеличение их массы в соответствии с поставленной целью.

2.2. Эффективность Sepifilm™ LP

Таблетки ранитидина по 500 мг (табл. 1) покрывали различными готовыми к употреблению пленочными покрытиями для проверки их влагозащитных свойств. Покрытие на основе ПВС, специально разработанное для защиты от влаги, сравнивали с покрытием Sepifilm™ LP 030.

В соответствии с рекомендациями производителей при нанесении указанных пленочных покрытий массу увеличивали на 5 %. Набухание таблеток под действием влаги измеряли в течение 8 дней при температуре 25 °C и относительной влажности 75 %.

Результаты, представленные на графике 2, показывают, что таблетки ранитидина, покрытые Sepifilm™ LP 030, набухали значительно меньше, чем таблетки с покрытием на основе ПВС. Таблетки без покрытия через 3 дня настолько размягчились, что полностью вышли из обращения. Результаты, приведенные на графике 2, указывают на то, что покрытие Sepifilm™ LP 030 наиболее эффективно предотвращает попадание влаги в ядро.

2.3. Sepifilm™ LP: метод динамической сорбции пара

Динамическая сорбция пара (DVS) – это гравиметрический метод, позволяющий измерить, как быстро и в каком количестве исследуемый образец поглощает жидкость. Согласно указанному методу определяют изменение концентрации пара, окружающего образец, и изменение массы образца, вызванное поглощением им пара.

Таблетки SEPIFIT™ Protect по 500 мг на основе гигроскопичного нутрицевтического активного компонента (табл. 2), содержащего полифенолы, покрывали различными готовыми пленочными покрытиями для тестирования их влагозащитных свойств.

Таблетки помещали в измерительный прибор, постепенно увеличивая относительную влажность с 0 % RH до 90 % RH (цикл сорбции), а затем уменьшая его в обратном направлении (цикл десорбции). Изменение массы таблетки регистрировали непрерывно на микровесах высочайшей точности.

Максимальное изменение массы – один из важных параметров, который отражает количество воды, поглощенное таблеткой. Вторым важным показателем является конечное изменение массы таблетки, по которому определяют количество воды, оставшейся и удерживаемой внутри таблетки. Именно эта остаточная вода и может гидролизовать АФИ.

Таблетки без покрытия адсорбируют намного больше влаги,

чем таблетки с покрытием, но они также и лучше высыхают. Максимальное поглощение воды таблетки без покрытия составило 3,26 %, а остаточное содержание влаги – 0,15 %. Напротив, таблетки с покрытием поглощают меньше влаги, однако после десорбции внутри ядра влаги остается больше. Это связано с тем, что, с одной стороны, покрытие образует барьер для предотвращения попадания воды в ядро, но с другой – при нанесении покрытия на водной основе некоторое количество воды может проникнуть в ядро.

Поэтому целью технолога является выбор и использование влагозащитного пленочного покрытия с низким содержанием остаточной воды.

Как можно видеть из графика 3, таблетки, покрытые Sepifilm™ LP 030, поглощают существенно меньше воды, чем таблетки с покрытием на основе ПВС. Также при этом содержание остаточной воды в таблетках с покрытием Sepifilm™ LP 030 оказалось существенно более низким, чем в таблетках, покрытых ПВС пленкой. Таким образом, покрытие Sepifilm™ LP является лучшим выбором технолога для защиты от влаги чувствительных к ней ядер.

2.4. Влагозащитные покрытия на основе органических растворителей

В случаях, когда таблетки слишком влаговосприимчивы и нанесение покрытия на водной основе невозможно, применяют способы нанесения покрытий в растворе органических растворителей (чаще всего этанола). Компания SEPPIC предлагает использовать покрытие Sepifilm™ LP 914 на основе ГПМЦ или Sepifilm™ SN на основе шеллака. Оба покрытия можно применять в 100 % безводном растворителе, они обеспечивают превосходную защиту ядра с чрезвычайно гигроскопичными АФИ.

Таблица 2. Состав таблетки SEPIFIT™ Protect

Ингредиент	Содержание, %
SEPIFIT™ Protect	33,4
МКЦ	35
Кальция дифосфат	34
Кросповидон	3
Магния стеарат	1

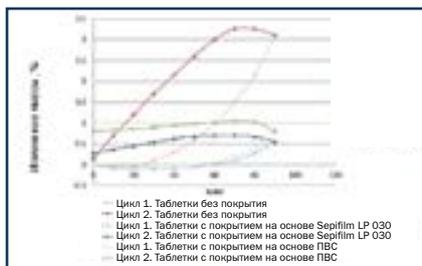


График 3. Диаграммы сорбции-десорбции таблеток Sepifit Protect с различными покрытиями

3. Твердые пероральные составы на основе липидов
3.1. Растущий интерес к твердым пероральным составам на основе липидов

В фармацевтике существуют различные пути администрирования ЛС, в частности, пероральный, наружный и инъекционный. Каждый из приведенных способов применения ЛС имеет свои преимущества и недостатки, а также свои специфические требования. Для перорального применения основными преимуществами являются простота использования и экономическая эффективность. Именно поэтому пероральные препараты составляют основную долю рынка фармацевтических ЛС.

Однако пероральное применение часто ограничено сложностями, связанными с физико-химическими свойствами препарата, например, его плохой растворимостью, плохой проницаемостью, нестабильностью, быстрым метаболизмом. Указанные свойства в целом обуславливают низкую биодоступность препарата.

Для решения проблемы биодоступности фармацевты всего мира все чаще обращаются к фармацевтическим составам на основе липидов. Липиды улучшают растворимость и биодоступность плохо растворимых в воде

ЛС. Эксципиенты на основе липидов все чаще используют в качестве носителей для доставки препаратов. На сегодня доступны различные эксципиенты на липидной основе с приемлемыми нормативными характеристиками и профилями безопасности, позволяющие улучшить растворимость ЛС и повысить их биодоступность при пероральном применении.

Эксципиентами на липидной основе называются вещества, содержащие в своей структуре жирную кислоту. К ним относятся воски, растительные масла и их производные, полиоксилглицериды, жирные кислоты, моноацилглицериды, диацилглицериды, триацилглицериды, животные жиры, полиглицериды, сложные эфиры жирных кислот и ПЭГ, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот [9].

Эксципиенты на основе липидов интегрированы в различные типы составов, в частности, в растворы (например, в SEDDS – самоэмульгирующую систему доставки лекарств). Кроме того, их можно использовать в различных технологиях, таких как влажное гранулирование, экструзия, нанесение покрытий, застывание и сушка распылением, адсорбция на твердых носителях; обработка наночастиц [7].

В табл. 3 приведена классификация эксципиентов на основе липидов в зависимости от их состава.

Основными факторами, влияющими на выбор эксципиента на основе липидов для определенной композиции, являются смешиваемость, солюбилизирующая способность, самодиспергируемость, поведение в пищеварительной системе, нормативные показатели, токсичность, химическая стабильность, температура плавления и др. [7].

Липидные составы также могут быть использованы как покрытия: либо для изменения условий высвобождения ЛС, либо, например, для защиты от влаги.

Покрытие на основе липидов является альтернативой покрытиям на водной основе и покрытиям на основе органических растворителей. Процессы получения липидного покрытия экологичны, экономически выгодны и существенно более экономичны по времени получения.

Липидное покрытие повышает гидрофобность конечного продукта, замедляя поглощение влаги из окружающей среды, и значительно улучшает стабильность продукта.

При использовании составов на основе липидов необходимо принимать во внимание некото-

Таблица 3. Система классификации липидных составов [8]

Тип	Состав	Характеристика	Пример
I	Масло: 100 %	Нет / ограниченная дисперсия Требуется усвоение	Дастастерид (Avodart®)
II	Масло: 40 – 80 % ПАВ (малый ГЛБ): 20 – 60 %	СЭСДЛ Эмульсия усваивается	Альфакальцидол (One-Alpha®)
III	Масло: < 20 – 80 % ПАВ (высокий ГЛБ): 20 – 50 % Соразтворители: 0 – 50 %	СНЭСДЛ / СМЭСДЛ Хорошая эмульсия Прозрачная дисперсия Усвоение может не понадобиться	III A: Ритонавир (Norvir®) III B: Циклоспорин А (Neoral®)
IV	ПАВ (малый ГЛБ): 0 – 20 % ПАВ (высокий ГЛБ): 30 – 80 % Соразтворители: 0 – 50 %	Без липидов Мицеллярный раствор Ограниченное усвоение	Ампренавир (Agenerase®)

рые их свойства, которые с течением времени могут оказывать влияние на свойства конечного продукта, например, такие как изменение кристалличности липидов [9].

3.2. Покрытие с помощью метода горячего расплава

3.2.1. Описание

Технология нанесения покрытия методом горячего расплава (Hot melt coating – НМС) – это нанесение тонкого слоя материала покрытия на подложку. При этом материалы покрытия находятся в расплавленном состоянии, а затем при охлаждении затвердевают.

В процессе нанесения покрытия-расплава растворитель не используют, поэтому удалять его не нужно. Технология НМС является экономически эффективной, быстрой, точной, простой и позволяет легко достичь соответствия нормативным требованиям.

Покрытие НМС может быть нанесено на порошки, таблетки, гранулы и другие твердые лекарственные формы с различными свойствами. Субстрат может быть липофильным или гидрофильным, находиться в твердой или жидкой форме. Средний размер частиц составляет от 20 до 1500 мкм, возможно получение составов с высоким содержанием АФИ (до 90 %).

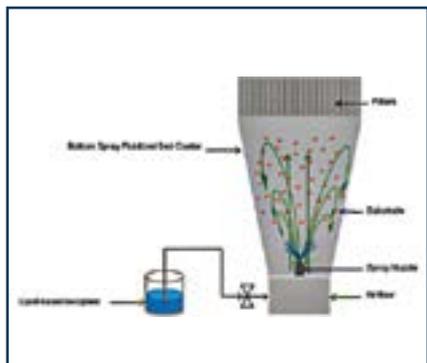


Рис. 2. Процесс нанесения покрытия НМС

С помощью НМС могут быть получены как обычные лекарственные формы (таблетки, капсулы), так и инновационные, такие как диспергируемые в полости рта гранулы (ODG) в стиковых упаковках.

3.2.2. Сырье

В покрытии НМС можно использовать разные эксципиенты на основе липидов, такие как растительные масла и их производные, воски или поверхностно-активные вещества. Эксципиенты тщательно выбирают в зависимости от их температуры плавления, поведения в пищеварительной системе или функциональности (например, для обеспечения контролируемого высвобождения, для маскировки вкуса и т.д.). В НМС используют термически стабильные эксципиенты на основе липидов с относительно низкой температурой плавления (< 80 °C). Эти вспомогательные вещества являются функциональными, безопасными и имеют положительную и стабильную историю применения для пероральных лекарственных форм.

3.2.3. Процесс нанесения НМС

Процесс нанесения покрытия НМС достаточно прост. Он состоит из следующих шагов (рис. 2):

- Подготовка оборудования и материалов (повышение температуры).

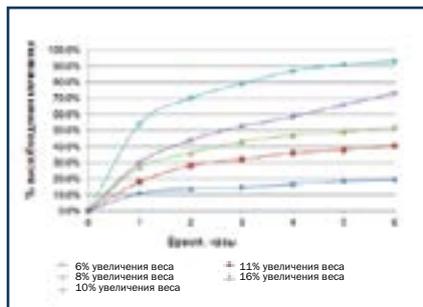


График 4. Высвобождение мочевины, покрытой смесью воска и поверхностно-активных веществ, методом НМС (37° С и рН 6)

- Нагрев липидного эксципиента до плавления (на 5 – 10 °C выше температуры плавления), подогрев субстрата.
- Распыление липидного эксципиента на суспензированную подложку.
- Охлаждение системы до комнатной температуры вплоть до застывания липидного эксципиента на подложке с получением красивой твердой воскообразной оболочки.

3.2.4. Оборудование

Существуют различные способы нанесения покрытия НМС, но обычно используют оборудование с устройством для нанесения покрытия снизу.

Альтернативой для оборудования нижнего распыления являются верхние распылители или устройства для нанесения покрытий с тангенциальным напылением.

В качестве альтернативы оборудованию для нанесения покрытий в псевдооживленном слое можно использовать обычный Pan Coater.

3.2.5. Некоторые варианты применения НМС

Метод получения покрытия в горячем расплаве – технология, которую можно использовать для различных целей:

- Получение желаемых профилей высвобождения: немедленного, в течение определенного времени или пролонгированного.
- Маскировка неприятного или горького вкуса АФИ.
- Защита лекарственного препарата от неблагоприятного влияния факторов окружающей среды (влажности или света).
- Совмещение нескольких активных ингредиентов в составе одного ЛС.
- Улучшение биодоступности плохо растворимых препаратов или способа приема ЛС (сложности с глотанием) для

соблюдения пациентами режима лечения.

Компания SEPPIC предлагает разработанные ею решения для технологии НМС с целью маскировки вкуса и / или контролируемого высвобождения. Эти липидные растворы представляют собой смеси, состоящие из восков и поверхностно-активных веществ. Изменяя толщину покрытия, можно достичь желаемого профиля контролируемого высвобождения (график 4).

Заключение

При разработке ЛС на основе чувствительных к влаге ингредиентов можно применить такие технологические приемы:

- Разработка состава лекарственной формы на основе негигроскопичных / слабоактивных ингредиентов.
- Использование инновационных эффективных антислеживающих эксципиентов с улучшенными свойствами.
- Нанесение на лекарственные формы влагозащитного покрытия на водной основе, на основе органических растворителей либо на основе липидов.

Мы рекомендуем использовать продукты производства компании SEPPIC – всемирно известного производителя инновационных эксципиентов и активных ингредиентов для фармацевтики и нутрицевтики.

SEPPIC зарекомендовала себя надежным партнером фармацевтических компаний в разработке твердых лекарственных форм для перорального применения на основе влажочувствительных ингредиентов. Благодаря многолетнему опыту работы в фармацевтике технологи компании SEPPIC могут поделиться наработанными практическими данными, провести обучение, оказать техническую поддержку, организовать наработку и локальные испытания в специализированной лаборатории, расположенной в Москве, а также предоставить информацию на русском языке о продуктах и нормативную документацию, необходимую для регистрации готовых лекарственных форм.

Мы будем рады ответить на Ваши вопросы, предоставить дополнительную, подробную информацию, а также помочь с конкретными решениями Ваших задач. ■

Автор



Лилия Харисовна Каримова, к. х. н., Директор по развитию бизнеса «Эр Ликид» ООО (бизнес-направление фармацевтика и нутрицевтика SEPPIC)

Контактная информация:

SEPPIC - Air Liquide Healthcare Specialty Ingredients

Адрес: 115035 Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4
Тел.: +7 495 641 28 98,
+7 916 472 59 18
liliya.karimova@airliquide.com
www.seppic.com,
www.airliquide.com



Список использованных источников:

1. Ahlneck and Zografi. The molecular-basis of moisture effects on the physical and chemical-stability of drugs in the solid-state. *Int. J. Pharm.*, 62 (1990). P. 87 – 95.
2. Kontny and Zografi Sorption of water by solids. *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 387 – 418.
3. Joshi et Petereit. Film coatings for taste masking and moisture protection *Int. J. Pharm.*, 457 (2013). P. 395 – 406.
4. Carpin et al. Caking of lactose: a critical review. *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 53, 2016. P. 1 – 12, 2016.
5. *Handbook of Pharmaceutical excipients*, 7th edition.
6. Mwesigwa et al. An investigation into moisture barrier film coating efficacy and its relevance to drug stability in solid dosage forms *Int J Pharm*; 497 (2016). P. 70 – 77.
7. Sandeep Kalepu, Mohanvarma Manthina, Veerabhadhraswamy Padavala Lipid-based drug delivery systems – An overview. *International of Journal of PharmTech Research*. Vol. 5, No. 2. P 607 – 621. April-June 2013.
8. Colin W. Pouton Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physiochemical and physiological issues and lipid formulation classification system. *European Journal Pharmaceutical Sciences* 29 (2006). P. 278 – 287.
9. Karin Becker, Sharareh Salar-Behzadi, Andreas Zimmer. Solvent-Free Melting Techniques for the Preparation of Lipid-Based Solid Oral Formulations. *Pharm Res* (2015) 32:1519 – 1545