ПРИМЕНЕНИЕ АМОРФНЫХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

■ Ирис Дуарте (Iris Duarte), Марсио Темтем (Marcio Temtem), Марко Хиль (Marco Gil) и Филипе Гаспар (Filipe Gaspar)

Пероральная доставка лекарственных препаратов в виде таблеток, капсул, жидкостей и других подобных препаратов является наиболее предпочтительным способом доставки лекарственных препаратов из-за простоты использования и удобства для пациентов. Неудивительно, что на сегодняшний день, на фармацевтическом рынке, наибольшую долю в ассортименте лекарственных средств занимают пероральные препараты, и в ближайшие годы данное доминирование будет только продолжаться, несмотря на возрастающую популярность инъекционных и ингаляционных препаратов.

С появлением, в 90-х годах, комбинаторной химии, вычислительного молекулярного моделирования и высокопроизводительного скрининга, было значительное увеличено количество лекарственных препаратов с низкой или ничтожно малой биологической доступностью малорастворимых активных фармацевтических субстанций (препараты класса II – плохая растворимость / хорошая проницаемость – в соответствии с Биофармацевтической Системой Классификации, БСК). На сегодняшний день, более 40% новых препаратов обладают низкой биологической доступностью и, следовательно, низким терапевтическим действием. 4 Таким образом, существует растущая потребность в разработке процесса, посредством которого можно значительно улучшить биологическую доступность препаратов класса II для их перорального введения. Для повышения биологической доступности малорастворимых лекарственных веществ, в фармацевтической промышленности применяется несколько довольно успешных технологий с использованием сверхтонкого измельчения (наночастиц), солевых композиций, циклодекстринов и комплексов включения на их основе, самоэмульгирующих систем и твёрдых дисперсий. Применение твердых дисперсий для изготовления лекарственных препаратов становится все более актуальным, не только из-за значительного улучшения биодоступности препарата, но также из-за увеличения количества твердых дисперсий на фармацевтическом рынке (доказанная система доставки ЛП для разработчиков фарм. композиций).

ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ МЕТОДОМ РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКИ

Аморфная твердая дисперсия состоит, по меньшей мере, из двух различных компонентов. Это, как правило, носитель – полимер – и лекарственное вещество. Зачастую, полимер используется для снижения активности молекул для исключения фазового разделения, а также для повышения биологической доступности и усиления фармакологического действия ЛВ за счёт увеличения его растворимости и скорости высвобождения из ЛФ.

По сравнению с кристаллическими твердыми веществами, лекарственные вещества в аморфной молекулярной форме находятся в более высоком энергетическом состоянии.

Твёрдые дисперсии в виде твёрдых растворов растворяются, как правило, с эффектом пересыщения, т.е. как только препарат начинает растворяться в желудочно-кишечном тракте, происходит скачок концентрации ЛВ в начале растворения с последующей стабилизацией раствора на достигнутом уровне, что повышает биологическую доступность и усиливает фармакологическое действие ЛВ при пероральном введении. Следует отметить, что полимер также может играть определенную роль в поддержании эффекта пересыщения, тем самым предотвращая кристаллизацию / осаждение лекарственного вещества.(5,6)

В технологии получения твердых дисперсий с использованием растворителей, распылительная сушка является наиболее универсальным видом сушки. Как видно из Табл.1, с начала 90-х годов количество твердых дисперсий значительно увеличилось. Относительно медленное принятие данной технологии в значительной степени было обусловлено отсутствием знаний и возможной перекристаллизацией ЛВ в процессе удаления растворителя. В настоящее время существует несколько методов получения твердых дисперсий, как, например, распылительная сушка, лиофильная сушка, метод сплавления, метод с использованием агентов, стабилизирующих аморфное состояние и т.д.

Все данные методы сталкиваются с одной проблемой – сохранение гомогенности структуры, образующейся при удалении общего растворителя, на молекулярномуровне. Каквидноиз Табл. 1, вфармацевтическойпромышленностинаиболеераспространены следующие методы производства лекарственных средств, разрешённых для применения в медицинской практике,– метод сплавления и метод «удаления растворителя» с использованием распылительной сушки.

Распылительная сушка позволяет бережно высушивать препарат (применяются более умеренные температуры и более короткие периоды воздействия), и получать частицы с регулируемыми свойствами. В данном методе рассчитанное количество лекарственного вещества и полимера растворяют в органическом растворителе, который затем разбрызгивается с помощью центробежного распылителя или форсунки, образуя туман из мелких капель (см. Рис.1). Распыленный туман поступает в цилиндрическую сушильную камеру вместе с потоком горячего газа (обычно азот), где растворитель выпаривается под вакуумом. Быстрый процесс сушки, от миллисекунд до нескольких секунд, предотвращает разделение фаз между компонентами.

Основными преимуществами распылительной сушки является возможность работать с чувствительными к высокой температуре соединениями, использовать различные рецептуры (подходящая комбинация растворителей позволяет смешивать различные ЛВ с полимерами и другими вспомогательными веществами), а также изменять свойства порошка, такие как размер, структура и плотность.

Разработка состава твердой дисперсии начинается с оценки различных переменных, которые влияют на физические и химические свойства продукта, как, например, тип полимера и поверхностно-активного вещества, система растворителей, и соотношение «лекарственное средство / полимер». Важным критерием для выбора полимера является его способность стабилизировать аморфное состояние.

Стабильные композиции «лекарственное средство/полимер» должны иметь температуру стеклования (Tg) – температура, при которой полимер переходит при охлаждении из высокоэластичного или вязко текучего в стеклообразное состояние – предпочтительно на 50˚ С выше, чем температура хранения. Данный интервал происходит при температуре стеклования или «незначительной» молекулярной подвижности, необходимой для процесса рекристаллизации.(6,7)

При разработке состава твердой дисперсии, особое внимание следует уделять выбору полимера. На сегодняшний день, доступно огромное количество полимеров для производства твердых лекарственных форм для перорального введения.

Наиболее часто используются акриловые полимеры (например, Eudragit®, Kollicoat® и т.д.), водорастворимый полимер поливинилпирролидон (например Kollidon®, Plasdone®, и т.д.), а также гидроксипропил метилцеллюлозы и его производные (например, HPMC-AS, HPMCP и т.д.). Кроме того, некоторые виды полимеров являются растворимыми в кишечнике полимерами, т.е. их растворение зависит от уровня pH. Применение растворимых в кишечнике полимеров имеет несколько преимуществ, а именно:

- Исключает поражение и деградацию слизистой оболочки желудка (гастрит и язвенная болезнь желудка) (например, антибиотики, ферменты, пептиды);
- Защищает слизистую оболочку желудка от воздействия агрессивных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота, соединения железа);
- Замедления скорости высвобождения из ЛФ – создания ЛП пролонгированного действия;
- Создания ЛФ с контролируемым высвобождением ЛВ; направленного транспорта ЛВ в орган-мишень.

Табл. 1 – Промышленные твердые дисперсии

Продукт	Состав	Класс, согласно БСК	Полимер	Способ изготовления	Лекарственная форма	Одобренные FDA
Spomnox’	Itraconazole	II	HPMC	Послойное наложение	капсулы	1992
PrograJ’	Tacrolimus	II	HPMC	Распылительная сушка/ псевдоожижение	капсулы	1994
Kaletra’	Lopinavir/Ritonavir	IV	PVP/VA	Плавление	таблетки	2005
Cesamet’	Nabilone		PVP/VA	Сушка распылением	капсулы	2006
Nimotop	Nimodipine	II	PEG	Распылительная сушка/ псевдоожижение	капсулы	2006
Implanon	Etonogestrel		EVA	Плавление	палочка	2006
Fenoglide’	Fenofibrate	II		Плавление	таблетки	2007
Intelence	Etravirine	IV	HPMC	Распылительная сушка	таблетки	2008
Norvir *	Ritonavir	IV		Плавление	таблетки	2010
Rezulin’	Troglitazone	II	PVP/VA	Плавление	таблетки	1997а)
	Torcetrapib	II	H PM CAS	Распылительная сушка	таблетки	б)

а) снят с производства в 2000 году из-за неблагоприятных побочных эффектов
б) снят с производства после третьей фазы клинических испытаний из-за неблагоприятных побочных эффектов

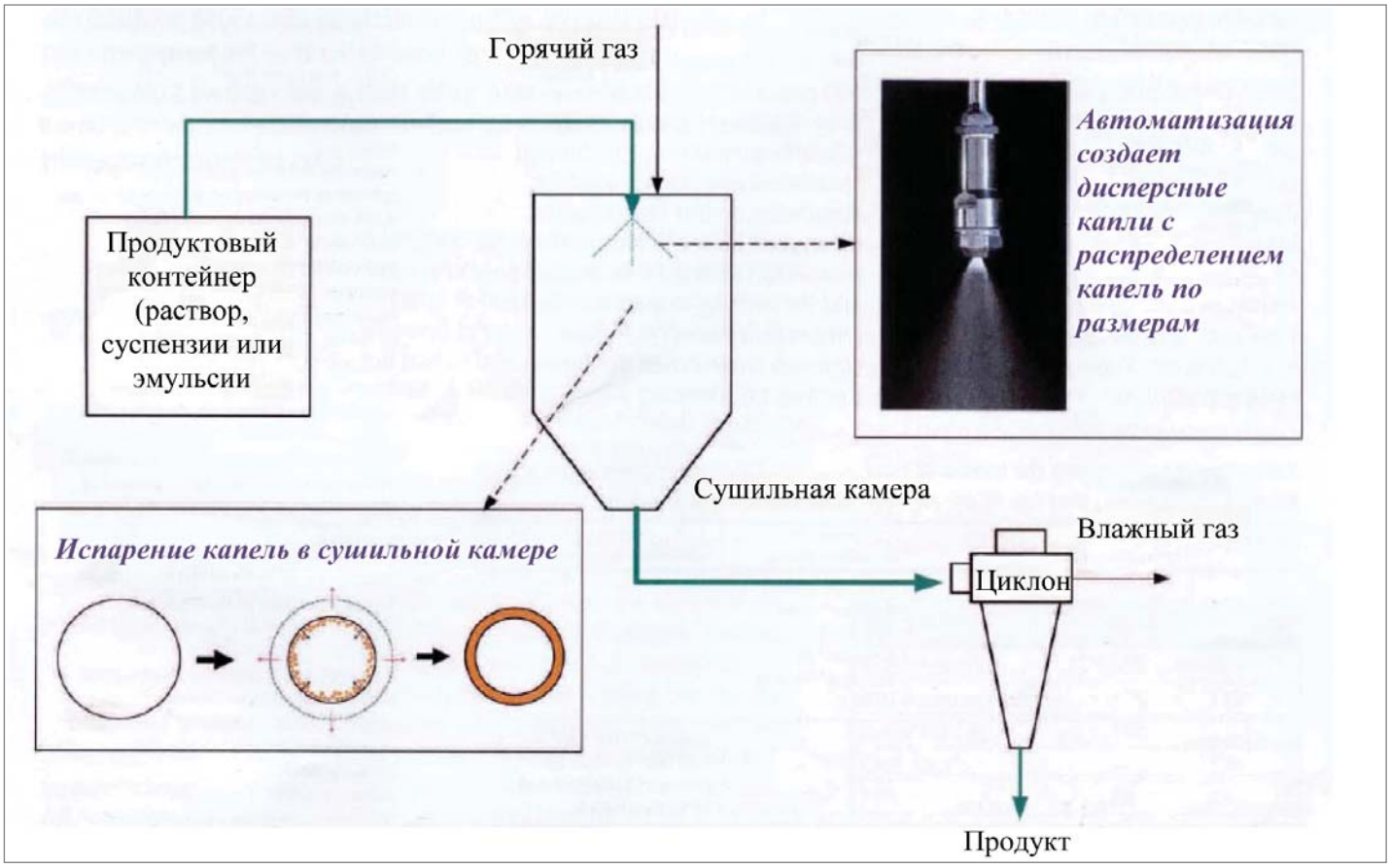

Рис. 1 – Схематическое представление процесса распылительной сушки.

В Табл. 1 показаны варианты pH – зависимых полимеров, растворимых в ЖК тракте. Выбор подходящего полимера (или комбинации полимеров) позволяет разрабатывать препараты с контролируемым / замедленным высвобождением лекарственного вещества, повышенной биологической доступностью и усиленным фармакологическим действием, а также минимальными побочными эффектами. Также, при выборе полимера, следует учитывать химическую совместимость и возможности взаимодействия полимера с лекарственными веществами. Для выбора наиболее подходящего полимера можно использовать параметры растворимости Хильдебранд и Хансена и / или теорию Флори-Хаггинс. При проведении скрининговых исследований на этапе фармацевтической разработки лекарственных препаратов, важным критерием является соотношение времени релаксации и температуры стеклования (Tm/Tg).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование в фармацевтической технологии ЛВ в виде твёрдых дисперсных систем с различными носителями позволяет увеличивать скорость растворения и абсорбции лекарственных препаратов, класс II. Наиболее распространенными методами получения твердых дисперсий является метод сплавления и метод «удаления растворителя», с использованием распылительной сушки. Преимуществами распылительной сушки является более нежный процесс выпаривания растворителя и возможность работать с различными составами/рецептурами. Для разработки твердых дисперсий могут использоваться простые методики при скрининговых исследованиях на этапе фармацевтической разработки.

Список литературы находится в редакции

Таб. 2 – pH – зависимые и растворимые в ЖК тракте полимеры и соответствующее время прохождения в каждой зоне. Примеры полимеров, которые могут использоваться для немедленного и контролируемого высвобождения.

ЖК тракт	Уровень pH	Время прохождения	Полимеры для немедленного освобождения	Полимеры для контролируемого высвобождения (в ЖК тракте)
Желудок	1-5	0.25 – 3 ч	Kollidon* Kollidon* VA64 Solupius® Kollicoat* IR Kollicoat* Protect HPMCP	
Тонкий кишечник	5,5 – 7,8	3 – 4 ч.		• Kollicoat4 MAE 100P (pH>5.5) • Eudragit* L100-55 (pH>5.5) • Eudragit' L100 (pH>6.0) • HPMCAS (pH>5.5)
Толстый кишечник	6,2 – 7	<8 – 30 ч		

*(Данные получены из источника 8 – 10)