



Преимущества использования подходящего носителя в твердых дисперсных системах

Еще в 1960-х годах, первое применение твердых дисперсных систем позволило 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, поверхностно-активного вещества (сурфактанта) (Рис. 1). Технически, это аморфная твердая суспензия, а не истинный твердый раствор.

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

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

НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СВОЙСТВА НОСИТЕЛЯ В ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЯХ

Безусловно, физические и химические свойства носителя влияют на биодоступность.

При работе с порошковыми системами возникают следующие трудности: пыление, плохая прессуемость,



Рис. 1. Основные адсорбирующие компоненты Аморфной Твердой Дисперсии

плохая текучесть. Твердые порошки с малым размером частиц имеют плохую текучесть и могут прилипать к таблетировающим машинам, что затрудняет их обработку.

Иногда возникают проблемы со стабильностью во время хранения под действием температуры или влаги.

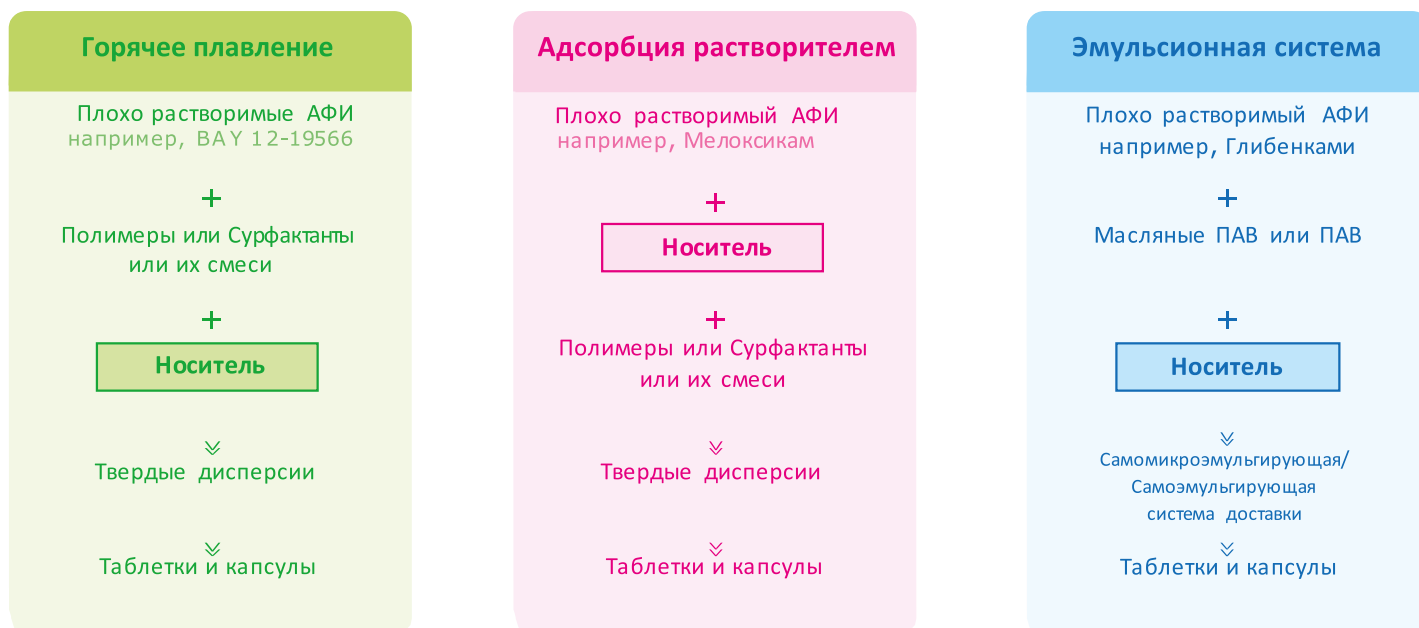


Рис. 2. Три метода применения адсорбента-носителя в различных твердых дисперсиях



Оптимальные свойства носителей представлены на рис. 3.

- ✓- Способность загрузки лекарственного вещества
- ✓- Индекс распада
- ✓- Индекс сжимаемости
- ✓- Площадь поверхности/ адсорбционная способность
- ✓- Способность защищать лекарственные вещества от влаги

Рис. 3. Подходящие свойства носителя в твердых дисперсиях

НОСИТЕЛИ НА ОСНОВЕ СИЛИКАТОВ

Силикаты кальция, коллоидный диоксид кремния и алюмометасиликаты магния были использованы в нескольких препаратах твердой дисперсии. Некоторые из них очень перспективны и могут быть использованы при различных технологических обработках: грануляции горячим плавлением и SMEDDS.

ГРАНУЛЯЦИЯ ГОРЯЧИМ ПЛАВЛЕНИЕМ

При разработке твердой дисперсной системы для лекарственного препарата BAY 12-9566 Gupta et al.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 одной минуты с непрерывным перемешиванием. В течение еще одной минуты проводили гранулирование в горячем расплаве при увеличенной скорости перемешивания 600 об/мин, для получения трехкомпонентных дисперсных гранул лекарственного вещества 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 USP Type II, со скоростью 75 об/мин. Профиль растворения трехкомпонентных дисперсных гранул Gelucire® 50/13 и Neusilin® US2 значительно улучшен, по сравнению с только одним лекарственным веществом или физической смеси равного количества лекарственных веществ. Профиль растворения лекарств показал увеличение с 60% до 90% в течение 2 часов (Рис. 4). Хотя общепринято, что высокоэнергетическое состояние лекарственного средства в аморфных твердых дисперсиях имеет тенденцию возвращаться к низкоэнергетической кристаллической форме при хранении, дисперсионные гранулы с Neusilin®, хранящиеся

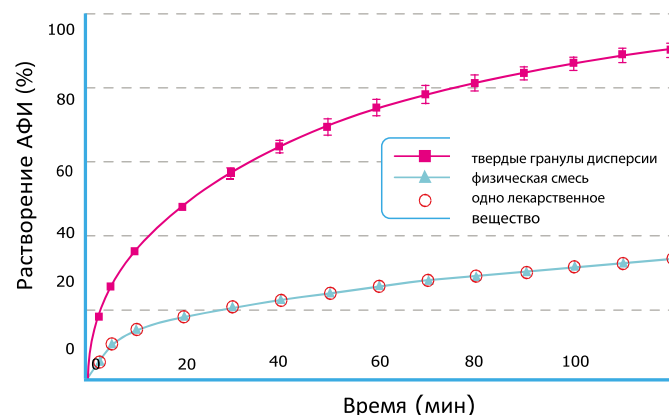


Рис. 4. Сравнение профилей растворения BAY 12-9566 в 0,1 N HCl, 1% SLS с использованием устройства USP Type II со скоростью 75 об/мин.

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

при 40°C / 75% относительной влажности воздуха, показали улучшенную физическую стабильность аморфного состояния^{2,3}.

Neusilin® использовался как превосходный адсорбент-носитель с другими препаратами класса BCS II – это лекарственные вещества с высокой проницаемостью и низкой растворимостью, такие как Мелоксикам4, Напроксен, Кетопрофен и другие.

САМОЭМУЛЬГИРУЮЩАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА (SMEDDS)

Если процесс приготовления не требует стадии горячего плавления, SMEDDS особенно пригодна. SMEDDS могут быть успешно адсорбированы на носитель на основе силикатов. Например, капсулы и таблетки Пироксикама и Кетопрофена, полученные с помощью SMEDDS (Labrasol® / Labrafil®) – Zeopharm®, показали лучшее растворение по сравнению с препаратом SMEDDS с Neusilin®5. Однако в другом примере с Glyburide силикатный носитель, такой как Aerosil®, был исключен, поскольку он не давал желаемого индекса распада. Zeopharm® 5170 и Aeroperl® имели более низкий индекс распада по сравнению с Neusilin® после адсорбции SMEDDS. Несмотря на это, в таблице 1 показано, что препарат Neusilin-SMEDDS образует самые твердые с наименьшим весом таблетки.

Таблица 1. Состав и свойства таблеток SMEDDS

| | Neusilin® | Aeroperl® | Zeopharm® |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Глибенкламид (мг) | 5 | 5 | 5 |
| Само-микроэмульгирующая позиция (мл) | 800 | 800 | 800 |
| Абсорбент (мг) | 350 | 350 | 350 |
| Карбоксиметилцеллюлоза натрия (мг) | – | 400 | 400 |
| Кроскармеллоза натрия (мг) | 95 | 50 | 50 |
| Стеарат магния (мг) | 5 | 10 | 10 |
| Вес таблетки (мг) | 1,255 | 1,615 | 1,615 |
| Твердость (N) | 50 | 30 | 10 |
| Время дезинтеграции (мин) | 9–12 | 8–13 | – |



Это становится возможным только из-за физических характеристик Neusilin®. Кроме того, таблетки с Neusilin® SMEDDS имели сходное времена распада, по сравнению с Aegerol®. Профиль растворения, полученный из готовых таблеток, показал улучшенную растворимость, по сравнению с единственным Glyburideб. (Рис. 5)

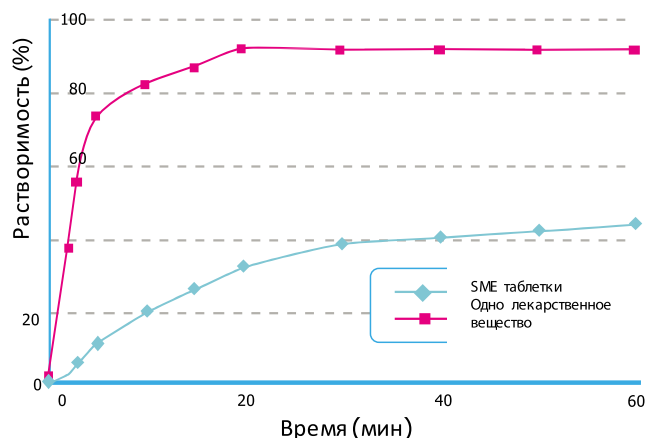


Рис. 5. Профиль растворения таблеток Glyburide SMEDDS – Catarzi et al., 2008

ПЕРСПЕКТИВЫ

Твердые дисперсии становятся все более привлекательными, т.к. 40% востребованных лекарственных форм, запущенных на американском рынке, являются плохо растворимыми в воде лекарственными веществами. Neusilin® US2 от компании Fuji и другие эксципиенты с аналогичными физико-химическими свойствами: высокая площадь поверхности, адсорбционная способность, пористость, антикомкование и улучшенная распадаемость, позволяют решить проблемы с обработкой и стабильностью слаборастворимых в воде лекарств, а так же улучшить биодоступность. Дополнительным преимуществом Neusilin® в качестве носителя для твердой дисперсии является то, что в отличие от других силикатов, которые по своим свойствам являются либо кислыми, либо щелочными, Neusilin® является нейтральным, и совместим с АФИ. Это позволяет создавать более стабильные рецептуры. Наконец, Neusilin® US2 поддерживает аморфизацию, что в свою очередь, обеспечивает биодоступность. Исследования стабильности аморфных препаратов класса II BCS после шарового помола с Neusilin® US2 показали физическую устойчивость срока хранения от 3 до 6 месяцев при 40°C / 75% относительной влажности.

ССЫЛКИ:

- Gupta MK, Goldman D, Bogner RH, Tseng YC., Enhanced drug dissolution and bulk properties of solid dispersions granulated with a surface adsorbent. Pharm Dev Tech. 6: 563-72, 2001
- Gupta MK, Bogner RH, Goldman D, Tsend YC., Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid-dispersion granules upon storage. Pharm Dev Tech. 7: 103-12, 2002
- Gupta MK, Tseng YC, Goldman D, Bogner RH., Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. Pharm Res. 11:1663-72, 2002
- 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
- Marchaud D, Blachez P, Girard JM, Miolane C., Development of tablets with Self-Microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS). AAPS Annual Meeting and Exposition, 2005
- Catarzi F, Valleri M, Cirri M, Mura P., Development and Characterization of Self-Microemulsified tablet dosage forms of Glyburide. 6th world meeting on Pharmaceutics, BioPharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2008



КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для получения образца просим обращаться в компанию Witec,
которая является эксклюзивным дистрибьютором:

Одесса, 65101, Украина, ул. 2-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, 11739, Россия, ул. Профсоюзная, 56, Деловой центр «Черри Тауэр»

Тел.: +7 (495) 666-56-68, +7 (499) 110-81-09

E-mail: office@witec.ru

www.witec.ru

Инновационные вспомогательные вещества для производства твердых лекарственных форм



Fujicalin — запатентованный двухосновный безводный фосфат кальция, обладающий исключительными характеристиками сыпучести и прессуемости, идеальный эксципиент для прямого прессования.

Роль Fujicalin в рецептурах:

- Увеличение твердости, сыпучести, снижение истираемости таблетки;
- Таблетирование растительных экстрактов;
- Снижение износа таблетирующего оборудования.
- Защита субстанций от влаги;
- Таблетирование пробиотиков;
- Таблетирование масляных АФИ;
- Улучшение стабильности препарата;

Neusilin — синтетический, аморфный магния алюмометасиликат, он обладает большой удельной поверхностью и обладает высокой адсорбционной способностью по отношению к маслам и воде. Имеет несколько типов, которые отличаются друг от друга по насыпной плотности, содержанию воды, размеру частиц и pH.

Роль Neusilin в рецептурах:

- Увеличение твердости, сыпучести и предотвращение комкования;
- Защита субстанции;
- Таблетирование легкоплавких, гидрофильных АФИ;
- Таблетирование масляных АФИ;
- Применение для замедления высвобождения АФИ;
- Увеличение твердости;
- Улучшение биодоступности и стабильности в рецептурах.

F-Melt — система вспомогательных веществ для производства ОДТ. Это свободно сыпучий порошок, состоящий из пяти фармацевтических наполнителей, получаемый распылительной сушкой. F-Melt доступен в трех типах, отличающихся друг от друга составом.

Преимущества F-Melt в рецептуре ОДТ:

- Отличная распадаемость;
- Физическая и химическая стабильность;
- Возможность различной дозировки ЛВ и ее точность;
- Хорошие органолептические характеристики.

witec

Комплексное обслуживание
европейского уровня

ул. Профсоюзная, 56, офис 12-21,
Москва, 117393 Россия.
Деловой центр «Черри Тауэр».

+7 (495) 666-56-68, +7 (499) 110-81-09

WITEC.COM.UA WITEC.RU