



ТВЕРДЫЕ КАПСУЛЫ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ: НОВАЯ ЭРА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ И РАЗРАБОТЧИКОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ



Твердые лекарственные формы (ТЛФ) для приема внутрь являются наиболее распространенным среди пациентов способом лечения. Согласно отчету Kiplinger от 2017 года, восемь из пятнадцати лидирующих по продажам лекарственных препаратов представлены как ТЛФ для перорального приема. При том, что количество парентеральных биологических лекарственных препаратов увеличилось, многие пациенты продолжают считать инъекционный путь введения болезненным, трудным и неудобным.

В настоящее время на рынке ТЛФ для приема внутрь преобладает доля прессованных таблеток, однако твердые капсулы лишь немного проигрывают им, при этом интерес в приеме препаратов именно в такой форме становится все выше. Причиной этому служит, главным образом, тот факт, что технологи-разработчики рассматривают капсулирование в качестве надежного метода доставки для широкого спектра соединений, включая сильнодействующие АФС. В 2018 году приблизительно 25 процентов но-

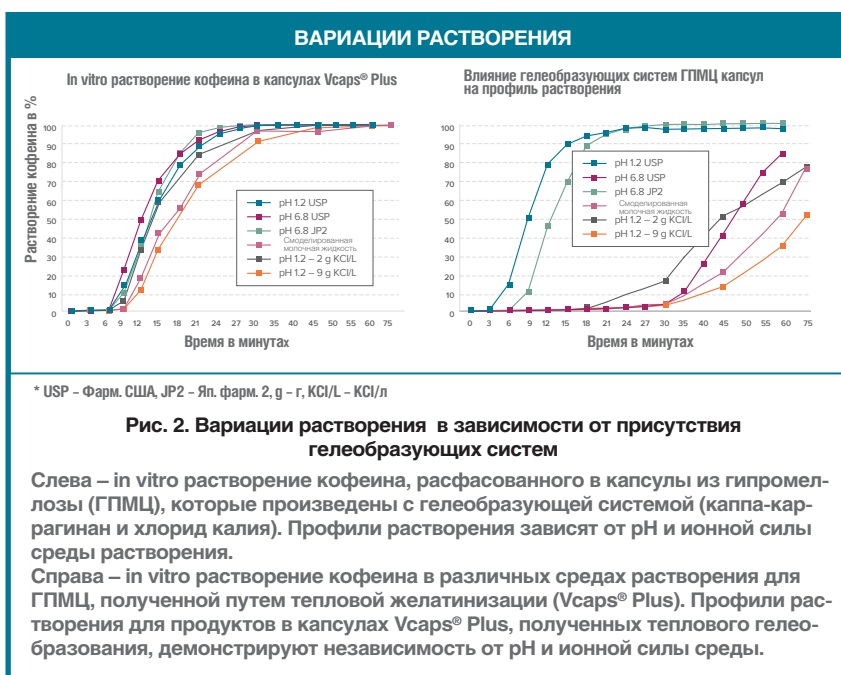
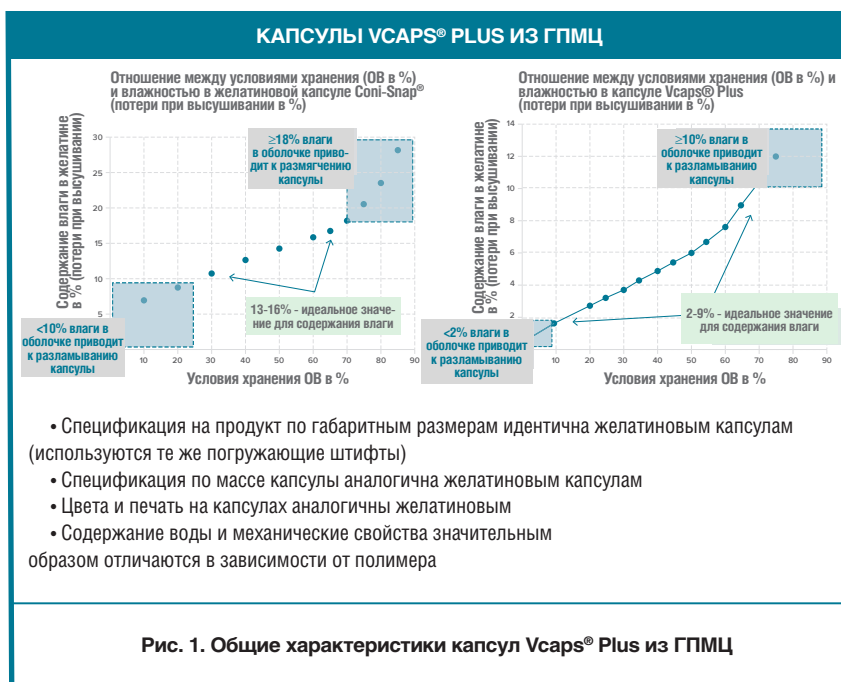
вых химических соединений были отнесены к «сильнодействующим». Такая тенденция в основном связана с тем, что около одной трети всех препаратов-кандидатов в разработке являются средствами лечения онкологических заболеваний. Из 31 лекарственных средств против рака с новой молекулярной основой в твердой форме, зарегистрированных в 2018 году, семь были представлены в виде капсул.

ПЕРЕХОД НА КАПСУЛЫ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ГПМЦ)

В течение длительного времени желатиновые капсулы считались оптимальным решением для различных вариантов применения, однако они имеют своего рода допуск возможностей в отношении чувствительности к воздействию влаги. Рекомендуется хранить желатиновые капсулы в условиях относительной влажности 35-65% для гарантии содержания влаги в желатине на уровне 13-16%. Слишком сильное отклонение от указанных значений может стать причиной высокой хрупкости капсул. В то же время превышение норм по влажности может привести к деформации капсул, что в дальнейшем скажется на их стабильности при работе оборудования капсулирования.

Подобная чувствительность к воздействию влаги является одной из основных причин растущего интереса к капсулам из полимера гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) (таких как Capsugel's Vcaps® Plus НРМС). Они способствуют защите самого препарата и повышению его эффективности. Кроме того, их пластичность не зависит от содержания воды. Рабочий диапазон ГПМЦ шире, чем для желатиновых капсул, а идеальное содержание влаги для ГПМЦ составляет 2-9% в сравнении с 13-16% для желатина (рис. 1).

Однако не все капсулы из ГПМЦ могут быть эквивалентным аналогом желатиновых капсул. Капсулы из ГПМЦ могут производиться с гелеобразующей системой или без нее. В случае использования



Слева – in vitro растворение кофеина, расфасованного в капсулы из гипромеллозы (ГПМЦ), которые произведены с гелеобразующей системой (каппа-каррагинан и хлорид калия). Профили растворения зависят от pH и ионной силы среды растворения.

Справа – in vitro растворение кофеина в различных средах растворения для ГПМЦ, полученной путем тепловой желатинизации (Vcaps® Plus). Профили растворения для продуктов в капсулах Vcaps® Plus, полученных теплового гелеобразования, демонстрируют независимость от pH и ионной силы среды.

гелеобразующей системы всегда будет иметь место вариации в растворении. На рис. 2 продемонстрирована изменчивость при in vitro растворении заполненных ко-

феино капсул из ГПМЦ, которые были получены с использованием гелеобразующей системы.

Препараты, фасуемые в капсулы из ГПМЦ без гелеобразующей



системы, не характеризуются такой изменчивостью. К примеру, капсулы Capsugel's Vcaps® Plus производят с помощью процесса терможелатирования собственной разработки, который характеризуется надежностью растворения вне зависимости от изменения pH и ионной силы (рис. 2).

ИССЛЕДОВАНИЕ: КАПСУЛЫ VCAPS PLUS. СРАВНЕНИЕ ПРОФИЛЯ РАСТВОРЕНИЯ IN VIVO И IN VITRO

Заказчики часто сообщают о проблемах с очевидным запаздыванием исходного растворения и распадаемостью капсул из ГПМЦ. Получается, что через шесть минут растворение только начинается (рис. 2)

С целью исследования вопроса компания Capsugel® инициировала in vivo испытание для сравнения поведения капсул Vcaps® Plus из ГПМЦ, полученных при помощи процесса терможелатирования, с твердыми желатиновыми капсулами.

Для участия в этом рандомизированном перекрестном исследо-

вании с двумя периодами исследователи выбрали 24 здоровых мужчин. В качестве исследуемого материала были взяты капсулы Vcaps® Plus из ГПМЦ - каплеты General Excedrin® Extra Strength, так как они содержат три разных биомаркера (т.е. для ацетаминофена, аспирина и кофеина). Каплет Excedrin® Extra Strength добавляли как в капсулу Vcaps® Plus из ГПМЦ, так и в твердую желатиновую капсулу. Капсулы дозировали согласно протоколу исследования и собирали данные по различным фармакокинетическим параметрам.

Результаты испытания с использованием маркера ацетаминофена продемонстрировали, что ни отличие в типе полимера, ни незначительное запаздывание растворения ГПМЦ не повлияли на эффективность продукта in vivo (рис. 3). Обе капсулы показали практически идентичную эффективность с высокими доверительными интервалами. Результаты испытания с маркерами аспирина и кофеина подтверждают ту же

эффективность in vivo, что зарегистрирована для маркера ацетаминофена, демонстрируя тесное согласование с результатами по продукции в желатиновых капсулах с высокими доверительными интервалами в каждом случае.

Данное исследование доказывает, что капсулы из ГПМЦ могут расширить возможности для применения капсул при разработке и производстве препаратов, при условии, что капсулы выпускают без гелеобразующей системы.

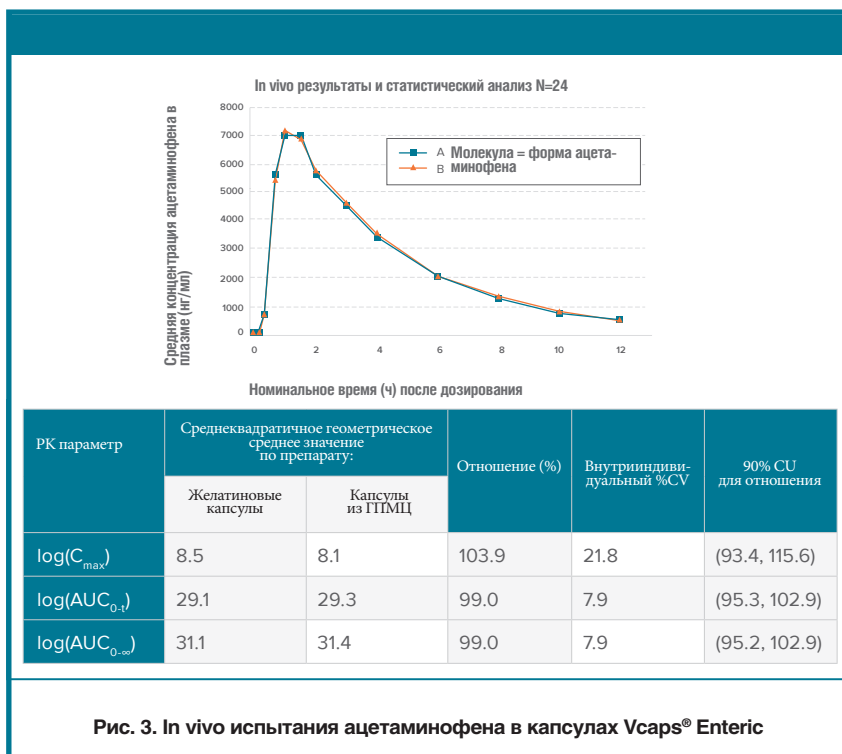
УСКОРЕНИЕ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТА

Технологам разработчикам часто приходится использовать пеллеты с кишечнорастворимой оболочкой или капсулы с дополнительным покрытием для доставки лекарственных соединений за пределы низкого уровня pH среды желудка, а также совершенствовать эффективность препарата путем отсроченного высвобождения.

Новая функциональная технология капсулирования (капсулы Vcaps® Enteric от компании Capsugel®) обеспечивает защиту в кишечнике и отсроченное высвобождение без необходимости нанесения функционального покрытия. Использование технологией на ранних этапах разработки препаратов несложных вариантов, гарантирующих растворение в кишечнике, оптимизирует процесс оценки новых химических соединений, требующих кислотной защиты.

Твердые капсулы Vcaps® Enteric получают при помощи процесса терможелатирования ГПМЦ с кишечнорастворимыми целлюлозными материалами. Кишечнорастворимые свойства капсулы заложены в самом полимере, а не во внешней оболочке. Кроме того, капсулы не требуют дополнительных этапов обработки, таких как запайка или бандажирование.

В рамках двухэтапного протокола испытаний менее 10% продукта высвобождалось в течение двух часов при значении pH кишечника. Быстрое высвобождение достигалось



при размещении капсулы в буфере с более высоким pH на втором этапе (рис. 4).

ДАнные ИСПыТАНИЯ РАСТВОРЕНИЯ АФС АЦЕТАМИНОФЕН

- Твердые кишечнорастворимые капсулы
- Смесь ГПМЦ с кишечнорастворимым целлюлозным производным фармацевтического класса (соединение, которое широко используется в фармацевтической промышленности в течение 20 лет)
- Произведено при помощи процесса терможелирования, разработанного Capsugel®
- Влажность: Менее 7%
- Полное соответствие статьям USP/EP/JP по высвобождению в кишечнике

В отдельном исследовании сравнивали растворение будесонида, расфасованного в капсулы Vcaps® Enteric, с растворением будесонида в кишечнорастворимой оболочке. Использовали протокол двухэтапного растворения. Как показано на рис. 5, оба способа обеспечивают должную защиту в кишечнике и быстрое раскрытие при высоких значениях pH, что подтверждает аналогичность профилей высвобождения.

НОВАЯ ЭРА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗРАБОТКИ

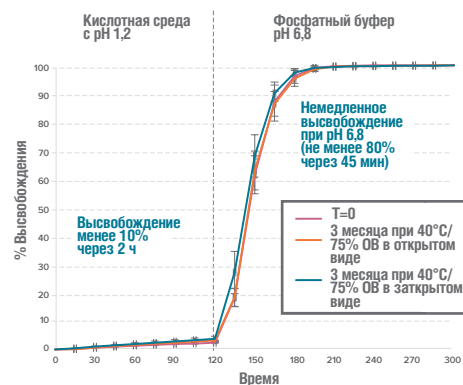
Наука о полимерах и технике открыла двери в новую эру функциональной разработки, позволяя разработчикам выбирать оптимальный вид капсулы для каждой АФС. Капсулы из ГПМЦ обеспечивают не только механическую стабильность для производства, но и стабильность состава, что исключает проблемы совместимости и помогает производителям ускорить сроки разработки и предложить варианты препаратов как с немедленным, так и с модифицированным высвобождением.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ПОРТФЕЛЬ КАПСУЛ ИЗ ГПМЦ CAPSUGEL®

Lonza предлагает широкий ассортимент капсул Capsugel® из ГПМЦ для удовлетворения конкретных требований к составу и характеристикам капсул. Наши

ДАнные ИСПыТАНИЯ РАСТВОРЕНИЯ АФС АЦЕТАМИНОФЕН

- Двухэтапные кишечнорастворимые сами по себе твердые капсулы
- Смесь ГПМЦ с кишечнорастворимым целлюлозным производным фармацевтического класса (соединение, которое широко используется в фармацевтической промышленности более 20 лет)
- Произведено при помощи процесса терможелирования, разработанного Capsugel®
- Влажность: Менее 7%
- Полное соответствие статьям USP/EP/JP по высвобождению в кишечнике



Метод: спиральные погружатели для капсул (плавают без погружателей), двухэтапное испытание с 2 ч при значении pH кишечника (750 мл, HCl 0,1N), равном 1,2, после чего в точке 2 ч до окончания добавляется среда 1000 мл фосфатного буфера по USP, pH 6,8; УФ-детектирование ацетаминофена = 300 нм; n=6

Рис. 4. Испытания растворения ацетаминофена в капсулах Vcaps® Enteric

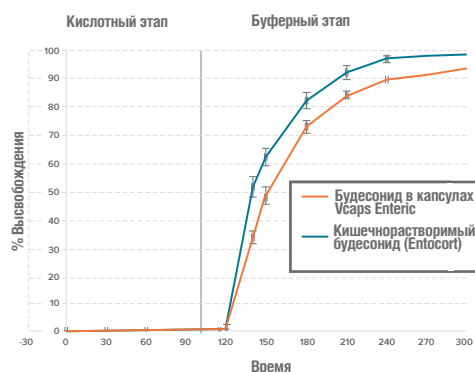
РАСТВОРЕНИЕ БУДЕСОНИДА

АФС очищенный будесонид, расфасованная напрямую в капсулы Vcaps Enteric

Будесонид (ENTOCORT®, AstraZeneca)

- Желатиновая капсула, содержащая пеллеты с кишечнорастворимой оболочкой
- Отсроченное высвобождение помогает осуществлению процесса абсорбции АФС в кишечнике

Капсулы Vcaps® Enteric как потенциальная альтернатива пеллетам с кишечнорастворимой оболочкой в капсуле



Условия испытания: n=6; спиральные погружатели для капсул (плавают без погружателей), двухэтапное испытание с 2 ч при значении pH кишечника (500 мл, 100 ммоль HCl), после чего в точке 2 ч до окончания добавляется среда 1000 мл 95 ммоль фосфатный буфер с 0,5% Kolliphor HS15, pH 6,8; 100 об./мин. Ссылка на испытание: IRD384-068 (ВЭЖХ-УФ)

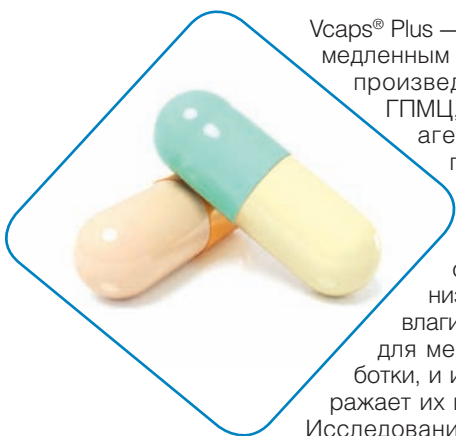
Рис. 5. Высвобождение в кишечнике без необходимости нанесения оболочки с капсулами Vcaps® Enteric

INGREDIENTS ИНГРЕДИЕНТЫ



специалисты помогут адаптировать ваш препарат к совместимой с ним вегетарианской капсуле Capsugel®.

VCAPS® PLUS



Vcaps® Plus — это капсулы с медленным высвобождением, произведенные только из ГПМЦ, без желирующих агентов. Они имеют превосходный профиль растворимости независимо от уровня pH, отличаются более низким содержанием влаги, отлично подходят для механической обработки, и их внешний вид отражает их высокое качество. Исследования *in vivo* подтвердили биоэквивалентность капсул Vcaps® Plus и желатиновых капсул. Капсулы Vcaps® Plus также хорошо подходят для проведения ингаляций сухим порошком

римости идеально подходит для ингаляций сухим порошком.

VCAPS® ENTERIC



Vcaps® Enteric — это капсульная технология, которая упрощает доставку препаратов в кишечник. Капсула характеризуется кишечным высвобождением препарата в верхние отделы желудочно-кишечного тракта и отвечает требованиям к распаду капсул с отсроченным высвобождением, установленным в Европейской, Американской и Японской Фармакопеях.

VCAPS® GEN C



Vcaps® Gen C — это высококачественные капсулы на основе состава каррагенового желирующего агента. Они обеспечивают требуемый профиль растворения без явной задержки высвобождения АФС и отлично подходят для капсулирования на любом типе оборудования.

DRCAPS™



Кислотоустойчивые капсулы DRcaps™ выполнены с использованием инновационной рецептуры ГПМЦ, способной защитить чувствительные к кислой среде желудочного сока ингредиенты. Низкий уровень влаги в DRcaps™ обеспечивает повышенную стабильность гигроскопичных ингредиентов. ◆

VCAPS®



Формула гелеобразующей системы в капсулах Vcaps® обеспечивает их стабильное и надежное функционирование. Капсулы подходят для наполнения чувствительными к влаге продуктами. Как и в традиционном составе с желирующими агентами, их профиль раство-

Capsugel®

LONZA

Представительство в России:
ООО «Капсугель»

Адрес: 142000, Московская область,
г. Домодедово,
Логистическая улица, 1/6

Тел.: +7(495)795-37-77
Web: www.capsugel.ru

