INGREDIENTS ИНГРЕДИЕНТЫ



АКТИВАЦИЯ РЕЦЕПТУР ПЛОХО ВСАСЫВАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ КАПСУЛ LICAPS®



МЭТТ РИЧАРДСОН, доктор наук, менеджер по развитию коммерческой деятельности в области фармацевтической продукции – капсул и ингредиентов для здоровья (LONZA)

ВИНСЕН ЖАННИН, доктор наук, руководитель лаборатории по применению капсул и ингредиентов для здоровья (LONZA)

о мере того, как фармацевтическая разработка все больше движется в сторону препаратов, ориентированных на нишу, или лекарственных препаратов, «занимающих нишу», разработчики рецептур часто сталкиваются с проблемой, связанной с плохо всасываемыми активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ). В результате был разработан ряд пероральных лекарственных форм для преодоления проблем с биодоступностью и всасыванием сложных рецептур лекарственных препаратов. В этой статье обсуждается вопрос о том, как рецептура на основе липидов (LBF) может помочь улучшить биодоступность, исследуется использование аморфных твердых дисперсий (ASD) для увеличения всасывания и предлагаются некоторые рекомендации по выбору капсулы, которая будет соответствовать требованиям разработки.

ТЕКУЩИЙ КОНТЕКСТ

Информация из базы данных PharmaCircle™ [1], собранная в апреле 2021 года, указывает на то, что из 4523 новых молекулярных единиц в процессе разработки пероральных лекарственных препаратов только 30% соответствовали критериям, которые должны определять эти препараты как растворимые или имеющие низкую растворимость; остальные не указаны. По мере того, как лекар-

ственные препараты проходят этапы разработки от доклинических исследований до регистрации, количество лекарственных препаратов с неопределенной растворимостью уменьшается, как и следовало ожидать, но при этом низкая растворимость преобладает, составляя 93–97% всех разрабатываемых лекарственных средств.

Лекарственные препараты с низкой растворимостью делятся на две категории в зависимости от их физико-химических свойств: типа кирпичной пыли, обычно имеющие высокую температуру плавления с пороговым уровнем около 200 °С; и жирные шарики – соединения, которые демонстрируют растворимость, ограниченную сольватацией, и обычно связаны с высоким коэффициентом распределения (logP), который указывает на липофильность с пороговым уровнем от 2,0 до 3,6.

Надлежащее определение критических свойств материала (СМА) лекарственных препаратов является ключом к выбору правильной технологии, позволяющей устранить причину низкой растворимости.

ВАРИАНТЫ РЕЦЕПТУР

В настоящее время существует множество вариантов активации рецептур. Общие стратегии рассмотрены в справочном документе 2, а в справочных документах 3 и 4 представлены современные

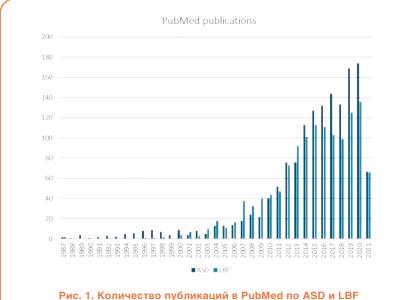


Тип І	Тип II	Тип III	Тип IV
Масло	SEDD	SEDD и SMEDD	Без содержания маслам
Без содержания ПАВ	Без содержания водорастворимых компонентов	Включает водорастворимые поверхностно-активные вещества, возможно, сорастворители	Состоит только из водорастворимых поверхностно-активных веществ и сорастворителей
• Ограниченная дисперсия или отсутствие дисперсии • Требуется переваривание	• Быстро диспергируемые • Вероятно, перевариваемые	• Быстро диспергируемые • Ограниченное переваривание	• Мицеллярный раствор • Переваривания не происходит

обзоры различных технологий вместе с текущими проблемами и перспективами их использования при разработке лекарственных средств (2–4).

К наиболее распространенным относятся:

• Уменьшение размера частиц для улучшения растворения в требуемой среде;



с 1987 по апрель 2021 года. Поисковые запросы: перорально И (ASD ИЛИ «аморфная твердая дисперсия» ИЛИ «аморфная дисперсия»); перорально И (самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDD) ИЛИ системы лекарственной доставки с самопроизвольным формированием наноэмульсии (SNEDD) ИЛИ системы лекарственной доставки с самопроизвольным формированием микроэмульсии (SMEDD) ИЛИ «рецептуры на основе липидов»).

- Системы на основе липидов, растворяющие лекарственные препараты, растворимость которых ограничена сольватацией, и которые также могут оказывать действие, внося изменения в локальную среду солюбилизации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- Аморфные твердые дисперсии (ASD), в которых барьер для растворимости устраняется путем преобразования кристаллического лекарственного средства в аморфное состояние.

Как LBF, так и ASD широко применяются для повышения общей жизнеспособности соединений с ограниченной растворимостью. По данным PharmaCircle™, полученным в апреле 2021 года, в настоящее время в разработке находится примерно такое же количество проектов, в которых используются эти методы (1). LBF и ASD не только способны увеличивать растворимость, но также могут способствовать всасыванию лекарственных средств, ингибируя некоторые функции экспорта клеток, таких как Р-гликопротеин, и обеспечивая возможность проталкивания лекарственного средства через эпителий за счет перенасыщения лекарственного средства в просвете кишечника. На Рисунке 1 показано количество

INGREDIENTS ИНГРЕДИЕНТЫ



статей, перечисленных в PubMed по методикам LBF и ASD с 1987 по 2021 год, и показано их резкое увеличение за последнее десятилетие, что отражает текущие исследования этих методов по мере того, как ученые стремятся расширить их применение.

ИЗУЧЕНИЕ РЕЦЕПТУР НА ОСНОВЕ ЛИПИДОВ

LBF в основном представляют собой изотропные растворы лекарственного препарата в смеси жидких или полутвердых вспомогательных веществ. Большинство из них фасуют и запечатывают в твердые капсулы, что для полутвердых препаратов влечет за собой плавление и поддержание их в жидкой форме в течение всего процесса инкапсуляции. Лекарства-кандидаты в LBF обычно представляют собой жирные шарики с ограниченной растворимостью. Обычно лекарственный препарат растворяется в LBF перед инкапсуляцией, но есть исключения, когда лекарственный препарат находится в суспензии в самом липиде, который затем растворяется в ЖКТ за счет выгодной модификации

кишечных коллоидов липидом или липидным метаболитом рецептуры. Рецептуры LBF можно классифицировать, как показано в Таблице 1, в зависимости от их состава и поведения при контакте с водными жидкостями.

Рецептуры типа I состоят только из масел. в основном смесей моно-, ди- и триглицеридов растительного происхождения, без поверхностно-активного вещества. Эти рецептуры подходят для высоколипофильных соединений жирных шариков с высоким logP. Рецептуры типа II, также известные как самоэмульгирующиеся системы лекарственной доставки (SEDD), содержат масло, воду и растворимые поверхностно-активные вещества, они способны образовывать грубые эмульсии в водной среде. Рецептуры типа III являются более гидрофильными версиями SEDD, которые могут образовывать микро- или даже наноэмульсии при контакте с водной средой. Рецептуры типа III представляют собой более гидрофильные версии SEDD, которые могут образовывать микроили наноэмульсии при контакте с водной средой. Они быстро образуют мицеллярные растворы при контакте с водной средой и наиболее подходят для менее липофильных соединений.

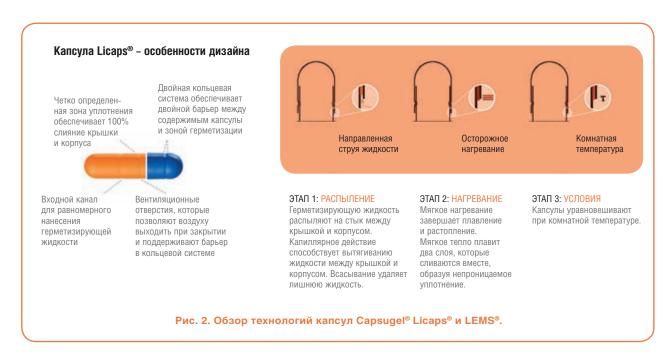
Основные характеристики LBF и степень их влияния на процесс всасывания:

- Поддержание солюбилизации на этапе диспергирования/переваривания в просвете желудочно-кишечного тракта;
- Способствует эффективной диффузии через слой слизи для достижения кишечного эпителия:
- Может открывать плотные соединения и способствовать парацеллюлярному захвату;
- Может подавлять пресистемный метаболизм;
- Может стимулировать секрецию хиломикронов и способствовать лимфатическому захвату.

Это делает LBF мощными инструментами для решения некоторых из наиболее сложных проблем АФИ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ С LBF

Одним из наиболее заметных аспектов применения LBF является повышение биодоступно-



сти плохо растворимых в воде АФИ - категории, которая продолжает доминировать в спектре сложных фармацевтических субстанций. Самоэмульгирующиеся рецептуры и рецептуры с самопроизвольным формированием микроэмульсии использовались для решения проблем водорастворимости в ряде продаваемых на рынке лекарственных препаратов. Солюбилизация соединения в липидной матрице также предлагает эффективную стратегию для смягчения таких проблем, как достижение однородности дозы в составах с низкой дозировкой и преодоление проблем, связанных с мелкими частицами и пылью при работе с АФИ с высокой эффективностью, что снижает риски, связанные с обращением с рецептурой.

Все эти жидкие рецептуры затем требуют подходящей фасовки, которая для пероральной доставки включает технологию мягких гелевых или твердых капсул. Однако не все твердые капсулы подходят для фасовки, и для этих уникальных рецептур требуются капсулы, специально разработанные и оптимизированные для работы со средами на основе липидов. Достижения в области технологий и дизайна теперь обеспечивают решения, которые более эффективно отвечают строгим требованиям, связанным с сегодняшними LBF, и примером этого являются твердые капсулы Capsugel® Licaps® (см. Рисунок 2). Эта герметичная капсула, состоящая из двух частей, снижает вероятность утечки и вскрытия, а выбор полимеров помогает справиться с дополнительными проблемами, такими как чувствительность к влаге, кислороду или свету. Критически важна система двойных колец, которая удерживает рецептуру вдали от зоны уплотнения и поддерживает целостность. Капсулы укупоривают с использованием процесса герметизации методом жидкого капсулирования с помощью микроопрыскивания (LEMS), а фасовка и герметизация могут

выполняться в различных масштабах – от лабораторного опытного изготовления с масштабированием до небольшого коммерческого производства и полного промышленного производства.

РАБОТА С АМОРФНЫМИ ТВЕРДЫМИ ДИСПЕРСИЯМИ

Ключевой характеристикой аморфных лекарственных препаратов является то, что они более растворимы, чем их кристаллические аналоги, что приводит к общей более высокой биодоступности. Однако главный недостаток состоит в том, что вещества в аморфном состоянии менее стабильны и имеют тенденцию возвращаться к более упорядоченной кристаллической форме. Чтобы поддерживать лекарственный препарат в аморфной форме и продлевать его стабильность с течением времени, требуется добавление полимеров, таких как гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза или ГПМЦ) или гипромеллозы ацетата сукцинат (ГПМЦ-АС), оба из которых являются аморфными вспомогательными веществами. Затем смесь лекарственного средства и полимера обрабатывают распылительной сушкой, экструзией из горячего расплава или измельчением для преобразования кристаллического материала в аморфное состояние. Это превращение отслеживают с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для проверки отсутствия пиков плавления и наличия менее интенсивного стеклования. Рентгеноструктурный анализ (XRD) подтверждает исчезновение пиковых характеристик кристаллической фазы и появление аморфного гало. Наконец, форму аморфной частицы можно исследовать с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM).

Основные характеристики ASD суммированы на Рисунке 3, где график показывает концентрацию лекарственного препарата в растворе как функцию зависимости от времени. Кривая 1 представляет собой кристаллическую форму, которая является медленной и ограниченной и, наконец, достигает равновесной растворимости лекарственного средства. Кривая 2 представляет собой ASD того же лекарственного препарата, где наблюдается быстрое и обширное растворение – эффект пружины – но также и неспособность поддерживать перенасыщение (концентрацию выше равновесной растворимости) с течением времени. Кривая 3 показывает ASD с добавлением

- Быстро растворяется до более высокой концентрации, чем в кристаллической форме (эффект пружины)
- Поддерживает перенасыщение кишечника (парашютный эффект), что способствует всасыванию лекарственного препарата.
- Широкая применимость распылительной сушки для обеспечения различных свойств состава
- Подходит для соединений в высоких дозах

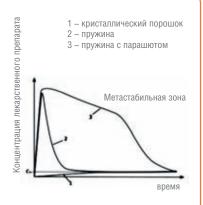


Рис. 3. Основные характеристики ASD. График из справочного документа 10.

INGREDIENTS ИНГРЕДИЕНТЫ

ГПМЦ. Этот полимер представляет собой парашют, который помогает избежать кристаллизации лекарственного средства и поддерживать более длительное перенасыщение in vivo, чтобы ускорить и дать больше времени для всасывания лекарственного средства. Таким образом, кривая 3 показывает эффект пружины с быстрым и обширным растворением лекарственного средства, но, в отличие от кривой 2, также присутствует парашютный эффект. Эффекты пружины и парашюта описаны во многих

публикациях, одним из примеров которых является справочный документ 10, и хорошо объяснены в недавнем видео на YouTube (11).

Еще одной важной характеристикой ASD является их пригодность для производства с помощью распылительной сушки, которая имеет широкое применение для различных соединений, просто регулируя полимер, растворитель или условия обработки. Наконец, одним из основных преимуществ ASD является возможность использовать этот метод с высокими дозами соединений.

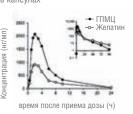
УЛУЧШЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ И ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Некоторые соединения, в основном слабоосновные молекулы, обладают высокой растворимостью при низком рН в желудочной среде, но быстро кристаллизуются при более высоком рН в кишечнике. Известно, что ГПМЦ ингибирует эти взаимодействия. Растворяясь с активной рецептурой, она способствует перенасыщению и снижает количество действующего вещества, которое кристаллизуется при более высоком рН. ГПМЦ использовалась в качестве добавки в составе ASD для решения аналогичных проблем, и было предложено, что включение этого полимера в саму оболочку капсулы может улучшить характеристики солюбилизации таким образом, чтобы оставить больше места в капсуле для улучшения загрузки лекарственного средства.

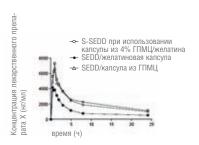
Экспериментальная работа с использованием эрлотиниба, слабоосновной молекулы, которая примерно вдвое меньше растворима в моделированной кишечной жидкости, чем в моделированной желудочной жидкости, демонстрирует концепцию поддержания растворимости в кишечном рН. Высушенные распылением рецептуры препаратов Эрлотиниб и Eudragit® L100 SDD (функциональный полимер с замедленным высвобождением) загружали как в твердые желатиновые, так и в капсулы из ГПМЦ без гелеобразующих систем. Обе инкапсулированные формы затем подвергали двухэтапному протоколу тестирования, при котором их сначала подвергали воздействию кислой, а затем кишечной среды рН. Слабоосновные молекулы обычно переходят от низкого к высокому рН с падением растворимости. Однако капсула ГПМЦ значительно улучшила растворимость по сравнению с желатиновым продуктом, при этом концентрация эрлотиниба примерно в два раза выше. Это показало, что ГПМЦ не только может использоваться для увеличения рас-

Соль дабрафениба мезилата в желатине в сравнении с ГПМЦ (клинические данные)

Натощак, микронизированный АФИ в капсулах



Лекарственный препарат класса II по BCS, рецептура SEDD — капсулы из желатина в сравнении с капсулами из ГПМЦ



Капсулы на основе ГПМЦ также ингибируют кристаллизацию свободного основания дабрафениба in vivo, что приводит к более высокой концентрации растворенного лекарства в кишечнике и более высокой AUC.

Растворение в SGF из ГПМЦ в сравнении с желатином



Капсулы на основе ГПМЦ также ингибируют кристаллизацию лекарственного средства класса II по Биофармацевтической системе классификации (BCS), солюбилизированного до перенасыщенного состояния в составе SEDD.

Растворение in vitro в ГМПЦ в сравнении с желатином

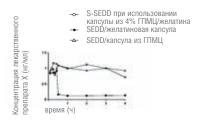


Рис. 1. Примеры повышенного высвобождения из капсул ГПМЦ по сравнению с капсулами из желатина

творимости слабоосновных молекул, но и что капсула ГПМЦ действует в этом случае как функциональный наполнитель и не обязательно должна находиться в составе, чтобы вызвать этот эффект.

На Рисунке 5 представлены дополнительные примеры увеличения воздействия лекарственного средства при использовании капсул из ГПМЦ по сравнению с желатином. Вверху слева представлен график, показывающий постоянно более высокую концентрацию дабрафениба мезилата в крови в течение 24-часового периода у пациентов, получавших препараты, инкапсулированные в ГПМЦ, по сравнению с теми же препаратами в желатине. Аналогичным образом, результаты растворения в нижнем левом углу показывают, что концентрация растворенного дабрафениба в капсуле ГПМЦ значительно превышает концентрацию препарата в желатиновой капсуле. Графики в правой части рисунка 5 показывают аналогичную картину результатов аналогичного исследования уникальной рецептуры SEDD. Это приводит к выводу, что перенасыщение может быть достигнуто без быстрой кристаллизации как в рецептурах на основе липидов, так и в аморфных твердых дисперсионных рецептурах, и что ГПМЦ, присутствующая в капсуле, участвует в этом эффекте.

ПРИМЕРЫ ВЫБОРА КАПСУЛ

Поскольку капсула выступает в качестве функционального вспомогательного вещества, выбор капсулы становится особенно важным. Важно не иметь гелеобразующую систему в ГПМЦ, чтобы она работала с эквивалентом капсул из желатина in vivo с немедленным высвобождением. Необходимы хорошие характеристики растворения независимо от рН и ионной силы среды.

У ГПМЦ есть дополнительное преимущество, заключающееся в предотвращении сшивания, которое представляет риск для желатина, когда полимеры используются для производства ASD, а также она лучше способна контролировать чувствительность к влаге, которая может возникать как с ASD, так и с LBF. Кроме того, как полимер на растительной основе, ГПМЦ является широко применимым материалом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обеспечение адекватной биодоступности низкорастворимых АФИ – это постоянная проблема фармацевтических открытий и разработок, которая ставит перед разработчиками рецептур множество проблем. Для решения этой проблемы наиболее широко используются две стратегии: рецептура на основе липидов и аморфная твердая дисперсия, обе из которых требуют подходящей инкапсуляции в твердые лекарственные формы для перорального применения. Как рецептура, так и капсула играют важную роль в преодолении проблем биодоступности и повышении всасывания плохо усваиваемых АФИ. Новая технология позволяет получать капсулы, которые сами по себе могут выступать в качестве функциональных вспомогательных веществ, и правильный выбор капсулы для сложной рецептуры имеет решающее значение для её успеха.



Список литературы

1. PharmaCircle[™], About PharmaCircle, https://www.pharmacircle.com/info/about/, доступ получен 22 июля 2021 г.

2. H.D. Williams, et al., (2013). Pharmacol. Ред. 65 (1) 315–499, doi: 10.1124/pr.112.005660 (2013).

3. B.J. Boyd, et al., Eur. J. Pharm. Sci. 137, 104967, doi: 10.1016/j.ejps.2019.104967 (2019).

4. Z. Vinarov Z, et al., Adv. Drug Deliv. Rev. 171, 289–331, doi: 10.1016/j.addr.2021.02.001 (2021).

5. C. W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci. 11(2) S93-S98, doi: 10.1016/s0928-0987(00)00167-6 (2000).

6. C.W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci. 29 (3-4), 278-287, doi: 10.1016/j.ejps.2006.04.016 (2006).

7. B. Jannin, Curr. Drug Deliv. 15 (6) 749–751, doi: 10.2174/1567 201814666171018120817 (2018).

8. J. Griesser, Int. J. Pharm. 538 (1–2) 159–166, doi: 10.1016/j. ijpharm.2018.01.018 (2018).

9. F. McCartney, et al., J. Control. Отн. 310, 115–126, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.08.008 (2019).

10. J. Brouwers, M.E. Brewster, and P. Augustinjs, J. Pharm. Sci. 98, 2549–2572, doi: 10.1002/jps.21650 (2009).

11. Видео: https://www.youtube.com/watch?v=Jbh4CPdKmt8. ◆



Capsules & Health Ingredients

Представительство в России: ООО «Капсугель»

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

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

