

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Alekseev K.V.^{1,2}

doctor of pharmacy, professor

Bueva V.V.¹

junior assistant

Blynskaya E.V.¹

doctor of pharmacy

Alekseev V.K.¹

junior assistant

Adzyenko V.V.¹

junior assistant

¹*Zakusov Institute of Pharmacology,*

²*Moscow medical institute «REAVIZ»*

THE ROLE OF EXCIPIENTS IN SOLID DOSAGE FORM DURING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

Алексеев К.В.^{1,2}

доктор фармацевтических наук, профессор

Буева В.В.¹

младший научный сотрудник

Блынская Е.В.¹

доктор фармацевтических наук

Алексеев В.К.¹

младший научный сотрудник

Адзюенко В.В.¹

младший научный сотрудник

¹*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,*

²*Медицинский университет «Реавиз»*

РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

Summary. Pharmaceutical development of drugs is an integral part of their life cycle. The main problem of pharmaceutical development is to create a quality drug and the production process, and one of the quality criteria is the selection and justification of the excipients choice. It is known that excipients in dosage forms are to ensure the stability and safety of pharmaceutical substances, as well as to improve the dissolution and absorption. Analysis of the literature data for the last few years showed that the excipients in the dosage form are not inert; therefore, it is possible to regulate such parameters as drug dissolution, release and absorption by their correct selection. There are examples of the excipients influence on the qualitative characteristics of pharmaceutical substances.

Аннотация. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов – это неотъемлемая часть их жизненного цикла. Основная задача фармацевтической разработки заключается в создании качественного лекарственного препарата и производственного процесса, и одним из критериев качества является подбор и обоснование выбора вспомогательных веществ. В контексте фармацевтической разработки приведены примеры влияния вспомогательных веществ на качественные характеристики фармацевтических субстанций. Известно, что вспомогательные вещества в составе лекарственных форм необходимы для обеспечения стабильности и безопасности фармацевтических субстанций, а также улучшения показателей растворения и всасывания. Анализ данных экспериментальной литературы показал, что распространенное мнение об инертности вспомогательных веществ в составе лекарственной формы не является вполне достоверным, поэтому в результате их правильного выбора можно регулировать такие параметры лекарственного препарата, как растворение, высвобождение и всасывание.

Key words: absorption, excipients, release, solubility, pharmaceutical development.

Ключевые слова: всасывание, вспомогательные вещества, высвобождение, растворимость, фармацевтическая разработка.

Постановка проблемы. Фармацевтическая разработка – это комплексные экспериментальные исследования, направленные на создание качественного продукта при непрерывном поддержании его желаемых характеристик [1].

Основной задачей фармацевтической разработки является создание лекарственного препарата (ЛП) и его производственного процесса, в частности, обоснование выбора вспомогательных веществ (ВВ), их концентраций и свойств, которые могут оказать влияние на действие данного ЛП.

Подобные исследования необходимо проводить в течение всего жизненного цикла ЛП с целью обеспечения качества при его серийном производстве [2].

Анализ последних исследований и публикаций. Раздел «Фармацевтическая

разработка» предоставляет информацию о том, что типы выбранных дозированных форм и предложенные составы соответствуют использованию по назначению (рис. 1).



Рис.1 Блок-схема фармацевтической разработки

Как видно из блок-схемы, выбор ВВ при фармацевтической разработке является одной из первостепенных задач. Контроль качества ВВ, наряду с фармацевтическими субстанциями (ФС), осуществляется в соответствии с нормативной документацией. В фармацевтическую разработку должны быть включены все ВВ, используемые в производстве ЛП, независимо от того, присутствуют ли они в конечном продукте. При необходимости, должна быть установлена совместимость одних ВВ с другими. Должна быть также подтверждена способность ВВ обеспечивать заданные функции и сохранять эффективность в течение предусмотренного срока хранения ЛП. Информацию об эффективности ВВ используют для обоснования выбора качественных характеристик ВВ, а также для поддержки обоснования спецификации ЛП. Выбранные ВВ, их концентрации и характеристики могут оказывать влияние на действие ЛП (устойчивость, биодоступность), поэтому их следует подбирать в отношении соответствующей функции каждого ВВ [2].

Существуют требования, предъявляемые к выбору ВВ при фармацевтической разработке: технологичность; отсутствие предполагаемого взаимодействия с ФС; отсутствие взаимодействия с материалами первичной упаковки и технологическим оборудованием; положительное влияние на органолептические свойства ЛП; соответствие по показателям химической и микробиологической чистоты; стабильность; обеспечение необходимого фармакологического

действия ЛП с учетом его фармакокинетики; отсутствие токсического действия [2].

ВВ при фармацевтической разработке необходимо рассматривать как своеобразные носители ФС, с которой они образуют единую систему, свойства которой определены и направлены на обеспечение необходимой терапевтической эффективности ЛП [3, 4].

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Отсюда следует, что теоретически, являясь фармакологически инертными, ВВ тем не менее находятся в постоянном контакте с ФС и, в зависимости от условий, могут вступать с ней во взаимодействие, при которых образуются различные виды связей (Ван-дер-Ваальса, водородные, ковалентные) или соединения (включения, комплексные). Характер таких взаимодействий может варьировать биодоступность ФС, уровень ее концентрации в биологических жидкостях, что в итоге повлияет на терапевтическую эффективность конечного ЛП [4, 5].

Цель статьи. В связи с тем, что фармацевтическая разработка направлена на создание лекарственной формы (ЛФ), обеспечивающей оптимальный терапевтический эффект ЛП при минимуме побочных действий, то в настоящих материалах по фармацевтической разработке нами изложен анализ возможных взаимодействий между ФС и ВВ в твердых ЛФ как на стадии производства, так и в процессе хранения в течение всего срока годности готового ЛП, а также влияние этих взаимодействий на такие основные процессы, как скорость растворения,

высвобождения, всасывания ФС и на ряд других фармацевтических показателей.

Изложение основного материала.

Влияния вспомогательных веществ на скорость растворения фармацевтических субстанций.

При осуществлении фармацевтической разработки с целью получения информации о высвобождении ФС из твердой ЛФ необходимо знать скорость растворения, то есть количество ФС, высвободившейся за определенный промежуток времени в жидкую среду растворения в стандартных условиях.

Наибольшее влияние на скорость растворения оказывают ВВ в составе твердых дисперсий (ТД). Так, например, наблюдается увеличение растворимости метилурацила, нифедипина индометацина при включении их в ТД с полиэтиленгликолем (ПЭГ) и различной молекулярной массы [6-10]. Возрастает как растворимость, так и скорость растворения диклофенака в воде из ТД с ПЭГ-1500 и поливинилпирролидоном 10000 (ПВП). Предположительно, подобные результаты обусловлены солюбилизующим действием полимеров, снижением кристалличности и аморфизации ФС, получением твердых растворов ФС в матрице полимеров и образованием коллоидного раствора ФС в воде [11, 12].

Твердые лекарственные формы, как например, таблетки цеλεкоксиба, содержащие в качестве антифрикционного вещества тальк (способный образовывать гидрофильный слой) имеют лучший профиль растворения по сравнению с таблетками, у которых используется магния стеарат или коллоидный диоксид кремния (КДК). Установлено также, что присутствие этих гидрофобных веществ замедляет процесс абсорбции [5].

Добавление лактозы или маннитола в качестве наполнителя в ЛФ с контролируемым высвобождением, приводит к разрушению полиэтиленоксида 4000 (ПЭО), о чем свидетельствует увеличение скорости высвобождения ФС в условиях ускоренного старения. Предполагается, что разрушающее влияние лактозы и маннитола на ПЭО связано с их относительно легким аэробным самоокислением, приводящим к образованию активных кислородных соединений, вызывающих гетероциклическую деполимеризацию высокомолекулярных ПЭО. Поскольку степень деполимеризации невысока, небольшие изменения в молекулярном весе ПЭО оказывают значительное влияние на вязкость раствора и на способность ПЭО контролировать скорость растворения ФС. Схожие полимерные разрушения отмечались с ДНК, пептидами и протеинами, активными ФС, чувствительными к кислороду и полисахаридами [13].

Высокой степенью растворения и биодоступности в сочетании с ПВП характеризуются следующие соединения: преднизолон, гризеофульвин, салициламид, хлорамфеникол [14].

Доказано, что разработанная конструкция пероральной поликомплексной матричной системы доставки на основе диклофенака натрия и Carbomer 940/Eudragit® EPO не уступает Вольтарену® ретард по основным фармакокинетическим параметрам, а также характеризуется высоким показателем относительной биодоступности и обеспечивает требуемую локализованную доставку в толстый отдел кишечника [15].

Кроме того, для увеличения растворимости и биодоступности ФС изучена возможность использования технологии самоэмульгирующихся систем доставки (СМЭСД) [16].

Влияния вспомогательных веществ на скорость высвобождения фармацевтических субстанций.

Прежде чем ФС попадет в кровь, должно произойти ее высвобождение из ЛФ. В процессе фармацевтической разработки в зависимости от поставленных задач ЛФ должна способствовать либо быстрому и полному высвобождению ЛП, либо обеспечивать пролонгацию его действия. Ряд исследований показали влияние ВВ на изменение скорости высвобождения ФС из твердых ЛФ.

Так, например, циклодекстрины часто применяются для увеличения биодоступности плохо растворимых в воде ФС, повышают их скорость и полноту высвобождения [17, 18], в том числе путем введения ФС в комплексы включения [19].

Использование спиртового раствора связующего вещества в технологии получения таблеток методом влажного гранулирования увеличивает полноту и скорость высвобождения ФС с неудовлетворительной растворимостью [20].

ПВП применяются для повышения биодоступности и ускорения процесса высвобождения ФС [21]. Установлено, что введение ПВП в состав ЛФ с бенз니다золом увеличивает скорость его высвобождения в 8,5 раз [22, 23]. Кроме того, по результатам исследований фармакокинетики дипептидного анксиолитика ГБ-115 выявлено, что у ЛФ, содержащей микронизированную субстанцию с ПВП, относительная биодоступность в 2-3 раза выше, чем у ЛФ с лудипрессом [24].

Результаты оценки набухающей способности и высвобождения теофиллина, диклофенака натрия и ацикловира выявили, что пролонгированное высвобождение хорошо растворимых веществ (1 и 3 класс БКС) обеспечивается из матриц на основе химически комплементарных сополимеров Eudragit, а плохо растворимых (2 класс) – из интерполиэлектролитных комплексов, имеющих в своем составе Carbopol и альгинат натрия [25].

Стоит отметить, что в настоящее время активно развивается такое направление получения ЛФ, как 2D-технология, принцип которого заключается в нанесении чернил, содержащих ФС на специальную подложку (субстрат). Подбор субстрата совместно с составом чернил также оказывает влияние на морфологические свойства и

растворимость печатаемых ЛФ [26]. На примере индометацина и итраконазола было показано, что скорость высвобождения ФС со съедобных субстратов (различных типов рисовой бумаги) была ниже в сравнении с образцами, напечатанными на диапозитивной пленке, что наиболее заметно в случае с индометацином. Увеличенное время высвобождения со съедобных субстратов объяснялось более пористой структурой субстратов, в результате чего частицы ФС включались в матрицу субстрата [27].

Влияния вспомогательных веществ на скорость всасывания фармацевтических субстанций. Всасывание (абсорбция, от лат. *absorbeo* – всасываю) – процесс, в результате которого ФС поступает из места введения в кровеносное русло. Всасывание ФС начинается сразу после его введения. В результате фармацевтической разработки ВВ, в зависимости от своей природы и характера взаимодействия с ФС, могут оказывать различное влияние на данный параметр.

Применением ПВП в ЛФ удастся увеличить относительную биодоступность полимерных частиц тамоксифена после перорального применения более чем в 2 раза [28].

Установлено снижение абсорбции циметидина в присутствии гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) и талька в составе капсул [29].

Влияния вспомогательных веществ на другие фармацевтические характеристики фармацевтических субстанций. В результате осуществления фармацевтической разработки, помимо изменения скорости растворения, высвобождения и всасывания ФС, ВВ также могут оказывать существенное влияние на их фармацевтические показатели.

Пероксидные примеси в повидоне, выступающем в роли связующего, и кросповидоне в роли дезинтегранта, приводили к деградации структуры ралоксифена гидрохлорида (модулятор эстрогеновых рецепторов) [30].

Пропиленгликоль ингибирует микросомальный цитохром P450, который принимает участие в инаktivации ядовитых веществ, распаде и образовании гормонов надпочечников; в обмене белков и сохранении генетической информации [31].

Взаимодействие лактозы, выступающей в качестве наполнителя при измельчении совместно с 4-метилфениламиноацетатом гидрохлоридом ускоряет разрушение структуры последнего [3].

Создание конъюгатов с ПЭГ положительно влияет на эффективность ЛП. Например, «ПЭГ – флоридзин» улучшает фармакологическое действие и снижает токсичность препарата по сравнению с немодифицированной ФС [32].

Выводы и предложения. Фармацевтическая разработка позволяет снизить число переработок и изменений при производстве ЛП, обусловленных, в частности, неправильным подбором ВВ, что обеспечивает поступление на рынок стабильного ЛП с регламентированной биодоступностью.

Анализ приведенных данных о возможных взаимодействиях между ФС и ВВ в твердых ЛФ свидетельствует о необходимости проведения исследований при фармацевтической разработке, направленных на выявление различного влияния ВВ не только на технологические характеристики, но и на терапевтическую эффективность ФС, как на стадии производства, так и в процессе хранения в течение всего срока годности готового ЛП, а также влияние этих взаимодействий на такие основные процессы, как скорость растворения, высвобождения, всасывания ФС и на ряд других фармацевтических показателей. Полученную информацию о положительных влияниях ВВ можно использовать для обоснования их выбора и качественных характеристик, а также для поддержки обоснования спецификации ЛП. В связи с этим, при разработке ЛП необходим научно-обоснованный подход, как к количественному, так и к качественному подбору ВВ.

Список литературы:

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г.
2. ICH Topic Q8 (R2). Part I. Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
3. Fathima N., Mamatha T., Kanwal H. et al. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2011. – Vol. 01(06). – 66-71 p.
4. Koo O.M.Y. Application Challenges and Examples of New Excipients in Advanced Drug Delivery Systems // American Pharmaceutical Review. – 2011. – Vol. 14(2). – 60-68 p.
5. Bozdağ-Pehlivan S, Subaşı B, Vural I, et al. Evaluation of drug-excipient interaction in the formulation of celecoxib tablets // Drug Research. – 2011. – Vol. 68(3). – 423-433 p.
6. Грих В.В., Краснюк И.И., Беляцкая А.В. и др. Изучение растворимости нифедипина в присутствии полиэтиленгликоля в твердых дисперсиях // Материалы LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации». Минск, 2017. – С. 1531.
7. Грих В.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.) и др. Повышение растворимости метилурацила путем получения его твердых дисперсий // Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. Курск, 2016. – 210-212 с.
8. Кошелева Т.М., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В. и др. Изучение микрокристаллической картины твердых дисперсий индометацина // Национальная Ассоциация Ученых. – 2017. – № 6(33). – 50-51 с.

9. Кошелева Т.М., Краснюк И.И. (мл.), Краснюк И.И. и др. Повышение растворимости противовоспалительного средства из твердых дисперсий // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2016. – С. 185.
10. Краснюк И.И. (мл.), Кошелева Т.М., Беляцкая А.В. и др. Влияние твердых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость индометацина // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – №3. – 46-49 с. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-3-46-49>.
11. Краснюк И.И. (мл.), Овсянникова Л.В., Никулина О.И. и др. Изучение растворимости кислотной формы диклофенака из твердых дисперсий // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – №48(11). – 23-27 с. DOI: 10.1007/s11094-015-1183-2.
12. Овсянникова Л.В., Краснюк И.И.М., Беляцкая А.В. и др. Роль твердых дисперсий с полимерами в изменении оптических свойств растворов и кристаллического строения диклофенака // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – №12. – 59-60 с.
13. L'Hote-Gaston J., Wallick, D. Effects of filler type on the stability of polyethylene oxide in a hydrophilic matrix tablet // 35th Annual Meeting and Exposition of the Controlled Release Society, NY, 2008.
14. Сеткина С.Б., Хишова О.М. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник ВГМУ. – 2014. – №13(4). – 162-172 с.
15. Кабанова Т.В., Буховец А.В., Гарипова В.Р. и др. Поликомплексная матричная система доставки в толстый отдел кишечника на основе CARBOMER 940/EUDRAGIT® EPO // Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». М., 2010. – 521-522 с.
16. Алексеев К.В., Турчинская К.Г., Блынская Е.В. и др. Применение самоэмульгирующихся систем доставки для увеличения растворимости и биодоступности вещества // Фармация. – 2015. – №4. – С. 37.
17. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А. и др. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №2(15). – 52-59 с.
18. Di Cagno M., Nielsen T.T., Larsen K.L. et al. 3-Cyclodextrin-dextran polymers for the solubilization of poorly soluble drugs // Int. J. Pharm. – 2014. – Vol. 468(1). – 258-263 p.
19. Тюкова В.С., Кедик С.А., Панов А.В. и др. Изучение солюбилизующей способности гидроксипропил-β-циклодекстрина и получение водорастворимых комплексов на его основе // Международный научно-исследовательский журнал: Сборник по результатам XXXII заочной научной конференции Research Journal of International Studies. Екатеринбург, 2014. – 73-75 с.
20. Юдина Д.В., Блынская Е.В., Минаев С.В. и др. Влияние выбора гранулирующего агента на профиль высвобождения оригинальной фармацевтической субстанции ГМЛ-1 из таблеток, полученных методом влажной грануляции // Фармацевтические науки. – 2018. – №2(36). – 103-105 с.
21. Huang Y., Luo X., You X. et al. The preparation and evaluation of water-soluble SKLB610 nanosuspensions with improved bioavailability // AAPS PharmSciTech. – 2013. – Vol. 14(3). – 1236-1243 p.
22. Lima A.A.N., Soares-Sobrinho J.L., Silva J.L. et al. The use of solid dispersion systems in hydrophilic carriers to increase benzimidazole solubility // J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 100(6). – 2443-2451 p.
23. Shah A., Serajuddin A.T.M. Conversion of solid dispersion prepared by acid-base interaction into free-flowing and tabletable powder by using Neusilin® US2 // Int. J. Pharm. – 2015. – Vol. 484(1). – 172-180 p.
24. Иванникова Е.В., Бойко С.С., Жердев В.П. и др. Фармакокинетика трех лекарственных форм нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 для приема внутрь // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – №77(7). – 31-34 с.
25. Буховец А.В., Николаева Э.В., Ситенков А.Ю. Интерполиэлектролитные комплексы на основе EUDRAGIT® EPO как перспективные системы для контролируемой доставки лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. – 2014. – №12(6). – 1226-1230 с.
26. Genina N., Forsb D., Paloa M. et al. Behavior of printable formulations of loperamide and caffeine on different substrates—Effect of print density in inkjet printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2013. – Vol. 453. – 488-497 p.
27. Paloa M., Kolakovic R., Laaksonen T. et al. Fabrication of drug-loaded edible carrier substrates from nanosuspensions by flexographic printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 494. – 603-610 p.
28. Kapse S.V., Gaikwad R.V., Samad A. et al. Self nanoprecipitating preconcentrate of tamoxifen citrate for enhanced bioavailability // Int. J. Pharm. – 2012. – Vol. 429(1). – 104-112 p.
29. Vaithianathan S., Haidar S.H., Zhang X et al. Effect of Common Excipients on the Oral Drug Absorption of Biopharmaceutics Classification System Class 3 Drugs Cimetidine and Acyclovir // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2016. – Vol. 105. – 996-1005 p.
30. Fussnegger B., Tawde V., Chivate A. et al. Kollicoat® IR: Minimizing the Risks for Oxidative Degradation of Drugs // J Anal Pharm Res. – 2016. – Vol. 2(3). – P. 00020.
31. Shen L., Zhang X., Liu M. et al. Transferring of red Monascus pigments from nonionic surfactant to hydrophobic ionic liquid by novel microemulsion extraction // Sep. Purif. Technol. – 2014. – Vol. 138. – 34-40 p.
32. Sanchis J., Canal F., Lucas R. et al. Polymer-drug conjugates for novel molecular targets // Nanomedicine. – 2010. – Vol. 5(6). – 915-935 p.