

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ І ДОСЯГНЕННЯ В СТВОРЕННІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ІЗ ВАЖКОРОЗЧИННИМИ СУБСТАНЦІЯМИ З ПРАКТИЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ

© О. Е. Щиковський¹, Т. В. Крутських²

¹ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Київ

²Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: наведено літературний огляд сучасних технологічних методів, які використовують при розробці твердих лікарських форм з важкорозчинними субстанціями. Показано особливості пошуку ефективних технологічних методів виробництва таблеток препаратів «Боризол» та «Німодипін».

Ключові слова: важкорозчинні субстанції, рилузол, німодипін, допоміжні речовини.

Вступ. На сьогодні більше 30 % нових лікарських субстанцій є важкорозчинними у водному середовищі. За даними провідних фармакопей світу (EP, USP, JP та інші) відомо, що, як правило, одна з трьох активних фармацевтичних субстанцій є важкорозчинною або зовсім не розчинною у водному середовищі [1, 2]. При розробці лікарських препаратів досить часто доводиться працювати з саме такими діючими речовинами і тому постійно актуальною є тема пошуку технологічних методів поліпшення розчинності та проникності фармацевтичних субстанцій.

Розвиток сучасних фармацевтичних технологій та принципів Біофармацевтичної системи класифікації (БСК) дозволяє шляхом наукових досліджень проводити пошук ефективних технологічних методів поліпшення розчинності важкорозчинних субстанцій з метою забезпечення їх високої біодоступності [3].

З літературних джерел відомо, що процес розчинення діючої речовини з твердої лікарської форми включає дві головні стадії:

- вивільнення активної речовини зі сформованої матриці;
- розчинення та сольобілізація частинок субстанції в середовищі розчинника.

На першій стадії допоміжні речовини, що входять до складу твердої лікарської форми, суттєво впливають на швидкість розчинення активної речовини, забезпечуючи необхідну дезінтеграцію та ерозію твердої лікарської форми. На другій стадії розчинення, безумовно, важливу роль відводять фізико-хімічним властивостям субстанції, а саме її хімічній формі (сіль, вільна кислота чи основа) та фізичному стану (аморфність або поліморфність, розмір частинок).

Саме тому на стадії вивільнення активної речовини зі сформованої матриці збільшити розчинність можливо шляхом використання допоміжних речовин: наповнювачів, дезінтегрантів, сольобілізаторів та зв'язувальних речовин. На стадії розчинення та сольобілізації частинок субстанції у середовищі розчинення збільшити їх розчинність можна шляхом використання методів фізичної модифікації [2].

Збільшення розчинності важкорозчинних лікарських субстанцій шляхом використання допоміжних речовин. Допоміжні речовини як своєрідна матриця для активної субстанції можуть чинити значний та складний вплив на фармакологічну дію препарату. Через певні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості вони можуть змінювати характер дії активних речовин внаслідок різних причин та поєднань (комплексоутворення та адсорбції, включення, молекулярної реакції та інших процесів). При цьому може різко змінюватися швидкість розчинення та повнота всмоктування лікарського препарату. Взаємодія між лікарськими та допоміжними речовинами може виникати як у процесі виготовлення лікарських препаратів, так і в процесі їх зберігання. Таким чином, механізм впливу допоміжних речовин на біодоступність є різним та суттєвим [4].

Сучасні дослідження підтверджують важливість впливу наповнювачів, дезінтегрантів, сольобілізаторів та лубрикантів на розчинність та біодоступність важкорозчинних лікарських субстанцій у складі твердих лікарських форм [5–7].

Збільшення розчинності важкорозчинних лікарських субстанцій шляхом їх фізичної модифікації. Найкраще швидкість розчинення частинок субстанції у середовищі шлунково-

кишкового тракту описує модифіковане рівняння Нойєс–Уїтні:

$$-\frac{dM}{dt} = \frac{D \times S \times (C_s - C_b)}{h},$$

де M – маса лікарської субстанції, яка розчинилася за час t ; D – коефіцієнт дифузії лікарської субстанції у середовищі; S – площа поверхні частинки; h – товщина застійного плівкового шару; C_s – насичена розчинність лікарської субстанції на межі розподілу частинка-середовище; C_b – концентрація лікарської субстанції у об'ємі середовища.

Оцінюючи кожен елемент у рівнянні та його роль при розчиненні в умовах шлунково-кишкового тракту можна визнати, що найбільш ефективними є зміни двох параметрів, а саме, площі поверхні та розчинності, зміна яких приведе до значного підвищення ступеня розчинення лікарського препарату. Крім цього, ці параметри є контрольованими та легко вимірюваними. З іншого боку, будь-яка модифікація товщини плівки (h) або коефіцієнта дифузії (D) є недоцільною з точки зору біодоступності. Товщину плівки можна зменшити тільки за рахунок швидкості перемішування, а такі умови є неприйнятними при застосуванні лікарських препаратів хворими. Крім того, коефіцієнт дифузії є функцією температури, радіуса молекули та в'язкості середовища, а всі вони є константами в умовах шлунково-кишкового тракту [2].

Для розчинення та солюбілізації частинок субстанції і, тим самим з метою підвищення біодоступності активної речовини, краще використовувати технологічні методи, які дозволяють зменшити розмір частинок:

1. *Зменшення розміру частинок.* Поширеними методами зменшення розміру частинок важкорозчинних субстанцій є їх мікронізація та сучасні методи нанотехнологій. Мікронізація частинок традиційно здійснюється шляхом подрібнення шаровими, реактивними, роторно-статорними, колоїдними, аеродинамічними млинами, а також з використанням розпилювальної сушарки. Нанотехнологічні методи дозволяють отримувати частинки з розміром від 1 до 1000 нм. При цьому субстанції переводять в стан наносуспензій, тобто, у колоїдні дисперсії частинок у рідині, стабілізованій сурфактантами. Технологічно це здійснюється шляхом гомогенізації, вологого подрібнення, ультразвукового диспергування частинок, в умовах надкритичних рідинних технологій. Наносуспензії піддають ліофілізаційній або розпилювальній сушці і отримані тонкодисперсні частинки використовують при виготовленні твердих лікарських форм.

2. *Дисперсія субстанцій у носіях.* Тверда дисперсія – це розподілення одного або більше

компонентів в інертному носії, де активні інгредієнти можуть бути у кристалічному, розчинному або аморфному стані. Дисперсійний метод дозволяє виготовляти фізично модифіковані форми важкорозчинного препарату, які значно швидше розчиняються у воді, ніж чиста субстанція. Для одержання твердих дисперсії важкорозчинних субстанцій використовують такі гідрофільні носії, як полівінілпіролідон, поліетиленгліколі та пласдон S 630, а також сурфактанти: твін-80, поліетиленгліколь, моностеарат, натрію лаурилсульфат та інші.

Тверді дисперсії можна одержувати за допомогою методу розплаву (плавлення) або використання розчинника з подальшим його випаровуванням.

3. *Комплексоутворення з циклодекстринами.* Однією з найважливіших властивостей α -, β -, та γ -циклодекстринів є здатність до формування комплексів включення з невеликими молекулами важкорозчинних субстанцій. Утворені комплекси мають різні фізико-хімічні властивості, насамперед, змінюючи швидкість розчинення молекул активних речовин, збільшуючи проникність їх крізь біологічні мембрани.

4. *Зміна форми субстанції.* При розробці лікарського препарату з важкорозчинною субстанцією необхідно знати про її поліморфність з тим, щоб підібрати таку кристалічну структуру, яка має достатньо високу розчинність та фармакологічну дію [2, 8].

Метою нашої роботи став пошук технологічних методів виробництва препаратів з важкорозчинних субстанцій, якими є рилузол та німодипін. Першочерговим завданням є збільшення ступеня розчинення активної речовини за тестом "Розчинність" у середовищі, наближеному до фізіологічних умов розчинення.

Методи дослідження. Субстанції рилузол та німодипін стали об'єктами дослідження при проведенні фармацевтичної розробки препаратів "Боризол", таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 50 мг та "Німодипін", таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 30 мг. Як препарат порівняння відповідно обрано лікарські засоби "Рілутек", таблетки фірми "Aventis" та "Німодипін", таблетки фірми "Bayer AG".

Кінетику розчинення зразків препарату "Боризол" та "Рілутек" досліджували за тестом "Розчинення" відповідно до вимог ДФУ [9], використовуючи прилад з кошиком. Середовище розчинення – ацетатний буферний розчин (рН 4,5) визначено експериментально як найбільш критичне для розчинення таблетки з важкорозчинною субстанцією рилузол. Кількісний вміст розчиненого рилузолу визначали спектрофотометричним методом.

Дослідження кінетики розчинення зразків препарату “Німодипін” та “Німотоп” проводили за тестом “Розчинення” відповідно до вимог ДФУ [9], використовуючи прилад з лопаттю. Середовище розчинення важкорозчинної субстанції німодипін – суміш 2-пропанол Р та 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (1:4) визначено експериментально. Кількісний вміст розчиненого німодипіну визначали спектрофотометричним методом.

Результати й обговорення. Проведено дослідження з вивчення розчинності субстанції рилузол та німодипін у різних розчинниках відповідно до Європейської фармакопеї та ДФУ (табл. 1). За класифікацією БСК субстанції рилузол та німодипін відносять до 2 класу речовин з низькою розчинністю та високою проникністю [10,11].

Субстанція рилузол у воді при температурі 25 °С є дуже малорозчиною, а одержані експе-

Таблиця 1. Дослідження розчинності субстанції рилузол та німодипін у різних розчинниках

Розчинник	Розчинність субстанції рилузол, г/л	Розчинність субстанції німодипін, г/л
Диметилсульфоксид	1165,00 Дуже легкорозчинний	41,85 Розчинний
96 % спирт	1254,92 Дуже легкорозчинний	4,20 Малорозчинний
Метиленхлорид	105,00 Легкорозчинний	1,15 Малорозчинний
0,1 М розчин кислоти хлористоводневої	14,17 Помірно розчинний	< 0,01 Практично нерозчинний
Вода	0,12 Дуже малорозчинний	< 0,01 Практично нерозчинний
0,1 М розчин натрію гідроксиду	< 0,060 Практично нерозчинний	< 0,01 Практично нерозчинний

риментальні дані при проведенні фармацевтичної розробки лікарського засобу “бори зол” дали змогу з’ясувати, що швидкість розчинення субстанції рилузол з таблеток “Боризол” є залежною від виду та кількості допоміжних речовин у складі таблетки. Субстанція німодипін практично не розчинна у воді при температурі 25 °С, а експериментальні дослідження показали, що збільшення швидкості розчинення субстанції німодипін із таблеток можливе тільки за рахунок використання технологічних методів фізичної модифікації субстанції.

Дослідження з визначення впливу кількості

допоміжних речовин (кальцію гідрофосфату безводного та мікрокристалічної целюлози) на розчинність субстанції рилузол з таблеток “Боризол” встановили, що збільшення кількості кальцію гідрофосфату безводного у складі препарату призводить до погіршення розчинності субстанції рилузол (рис. 2). Це пояснюється тим, що субстанція рилузол під час змішування таблеткової маси потрапляє (включається) у пористу структуру кальцію гідрофосфату безводного, який погано розчинний у воді, а мікрокристалічна целюлоза, навпаки, завдяки своїй здатності набухати покращує розчинність рилузолу.

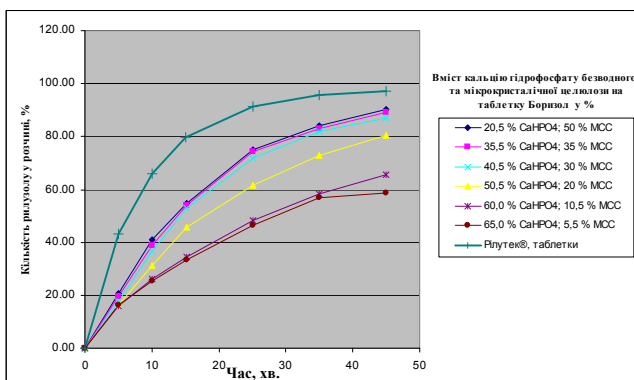


Рис. 1. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток „Боризол” від кількості кальцію гідрофосфату та целюлози мікрокристалічної у складі препарату.

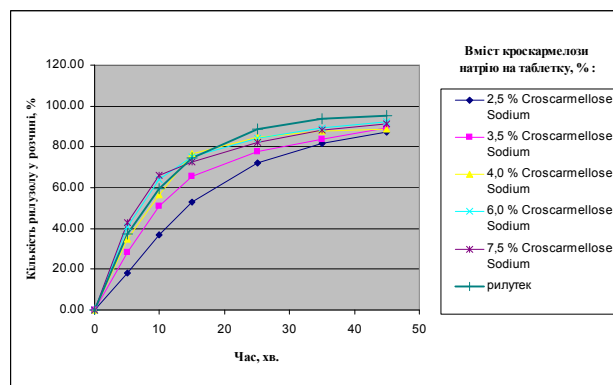


Рис. 2. Залежність швидкості вивільнення субстанції рилузол з таблеток „Боризол” від кількості дезінтегранту – кроскармелози натрію у складі препарату.

Збільшення кількості дезінтегранту, кроскар-мелози натрію у складі таблетки “Боризол” призводить до прискорення швидкості вивільнення субстанції рилузол протягом перших 20 хв розчинення (рис. 3).

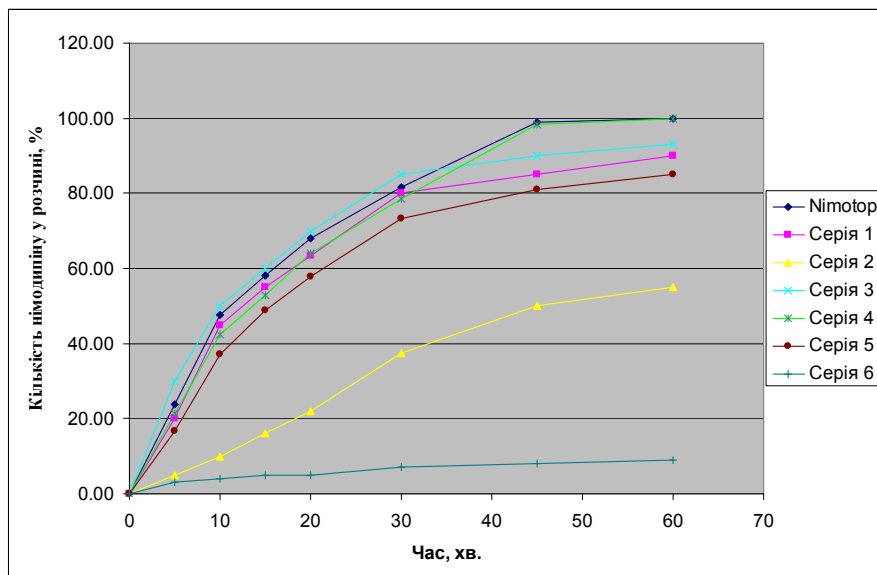
Проведені дослідження дали змогу розробити якісний генеричний препарат “Боризол”, таблетки, вкриті оболонкою по 50 мг, на основі важкорозчинної субстанції рилузол з підтверджен-

ням його біоеквівалентності до референтного препарату “Рілутек”, фірми “Aventis”.

Дослідження зі збільшення швидкості розчинення субстанції німодипін проведено з використанням різних технологічних методів фізичної модифікації, які наведено в таблиці 2.

Оцінюючи результати досліджень можна стверджувати (рис.3), що найбільша подібність кінетики розчинення таблеток препарату “Німодипін”,

Рис.3. Залежність швидкості вивільнення субстанції німодипін з таблеток лікарського препарату залежно від технологічного методу виробництва.



Таблиця 2. Технологічні методи фізичної модифікації субстанції, які досліджували при виробництві таблеток лікарського препарату “Німодипін”

Номер серії	Технологічні методи	Скорочений опис технології виробництва лікарського препарату
Серія 1	Мікроподрібнення	Попереднє подрібнення субстанції німодипін з допоміжними речовинами у шаровому млині
Серія 2	Ультразвукове диспергування	Попереднє подрібнення субстанції німодипін у водному середовищі за допомогою ультразвуку з частотою 26 кГц, нанесення одержаної суспензії на допоміжні речовини з подальшим висушуванням
Серія 3	Тверда дисперсія, одержана методом плавлення	Створена шляхом сплавлення німодипіну та ПЕГ 6000 у співвідношенні 1:1
Серія 4	Тверда дисперсія, одержана з використанням розчинника	Проведено попереднє розчинення німодипіну та полівінілпіролідону К25 (1 : 2) у спирті з подальшим нанесенням на допоміжні речовини та випаровуванням розчинника
Серія 5	Склад з β циклодекстрином	Проведено попереднє змішування субстанції німодипін з β циклодекстрином у співвідношенні 1 : 2
Серія 6	Просте змішування	Проведено звичайне змішування субстанції німодипін з допоміжними речовинами у гравітаційному змішувачі

відносно референтного препарату “Німотоп” досягається внаслідок одержання твердої дисперсії субстанції німодипіну та полівінілпіролідону К 25 з використанням розчинника. Проведені дослідження дали змогу розробити якісний генеричний препарат “Німодипін”, який відповідає вимогам аналітичної нормативної документації та є подібним за результатами досліджень in vitro до референтного препарату “Німотоп”.

Висновки. Сучасні фармацевтичні технології покращують розчинність важкорозчинних субстанцій з твердих лікарських форм шляхом використання властивостей допоміжних речовин (наповнювачів, дезінтегрантів, солюбілізаторів та зв’язувальних речовин) та методів фізичної модифікації. Разом з тим, при визначенні технології виробництва препарату потрібно враховувати показник розчинності діючої фармацевтичної суб-

станції у воді та її схильність до вивільнення на стадіях розчинення з твердої лікарської форми.

Зазначені технологічні методи у фармацевтичних розробках препаратів "Боризол" та "Нимодипін"

дозволили отримати якісні генеричні лікарські засоби, подібні за фармацевтичними та фармакологічними характеристиками до референтних препаратів "Рілутек" та "Нимотоп" відповідно.

Література

1. Rong Liu. Water-Insoluble Drug Formulation / Liu Rong. – Second Edition. – AustarPharma, Edison, New Jersey, USA 2008. – 688 p.
2. Gowthamarajan K., Sachin K. Dissolution Testing for Poorly Soluble drugs: A Continuing Perspective / K. Gowthamarajan, K. Sachin // Dissolution Technologies. – August 2010. – P. 24 – 32.
3. Michael Hite. Oral. Part 1: Delivery of Poorly Soluble Drugs / Michael Hite, Stephen Turner, Cathy Federici // Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer. – Summer issue 2003. – P. 38–40.
4. Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. и др. Биофармація: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / Под ред. А. И. Тихонова.— Х.:Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003.— 240 с.
5. Nuguru K. Excipients influence on the rate and extent of dissolution of poorly soluble drugs / K. Nuguru, D. Giambattisto, A. Al-Ghazawi // Merck ChimieS.A.S. – 2009. –№ 3.
6. Superdisintegrants as Solubilizing Agent / Sagar Bhise, Ganesh Chaulang, Patel Piyush [et al.]. // Research J. Pharm. And Tech. 2(2) – 2011. – P. 387 – 391.
7. Джагдиш Баласубраманиам, Тим Би. Влияние дезинтегрантов быстрого действия на скорость растворения твердых лекарственных форм перорального применения // «Фармацевтическая отрасль» – Август № 4 (21). – 2010 – С. 91 – 99.
8. Mohanachandran P. S. Enhancement of solubility and dissolution rate: an overview / P. S. Mohanachandran, P. G. Sindhumol, T. S. Kiran // PharmacieGlobale. – 2010. – Vol. 4 (11).
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 1-ше вид. – Харків : PIPEГ, 2001. – С. 556 с., Доповнення 1. – Харків: PIPEГ. – 2004. – 520 с., Доповнення 2. – Харків : PIPEГ. – 2008. – 608 с.
10. Компендиум 2011 – Лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морин, 2011. – 2320 с
11. George Z. Papageorgiou et al. Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine / PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation / Z. George // AAPS J. – 2006. – Vol. 8(4) – P. 623–631.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ДОСТИЖЕНИЯ В СОЗДАНИИ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ТРУДНОРАСТВОРИМЫМИ СУБСТАНЦИЯМИ С ПРАКТИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ

А. Э. Щиковский¹, Т. В. Крутских²

¹ПАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Киев

²Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено литературный обзор современных технологических методов, которые используются при создании твердых лекарственных форм из труднорастворимых лекарственных субстанций. Показаны особенности поиска эффективных технологических методов производства таблеток препаратов «Боризол» и «Нимодипин».

Ключевые слова: труднорастворимые субстанции, рилузол, нимодипин, вспомогательные вещества.

MODERN APPROACHES AND ACHIEVEMENTS IN CREATING SOLID FORMS OF MEDICINE FROM POOR SOLUBLE SUBSTANCES WITH PRACTICAL RESEARCHES

O. E. Shchykovskiy¹, T. V. Krutskiyh²

¹PISC SIC "Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Factory", Kyiv

²National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: literature review of modern technological methods which are used in creating solid forms of medicine from poor soluble substances is presented. The peculiarities of search of effective technological methods of tablets production, medicines Boryzol and Nimodipin are shown.

Key words: poorly soluble pharmaceutical substances, Ryluzol, Nimodipine, excipients.