

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

КОМПАНЦЕВ Дмитрий Владиславович

доктор фармацевтических наук, доцент
заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии

ГУТНОВА Таисия Скандарбековна

аспирантка второго года обучения кафедры фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии

Пятигорский медико-фармацевтический институт филиал
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
г. Пятигорск, Россия

Лекарственный препарат состоит из 2 основных частей: активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и наполнитель. Большинство, если не все, лекарства не могут быть получены без использования вспомогательных веществ. Технологический этап создания лекарственного препарата предполагает использование большого ассортимента вспомогательных веществ (ВВ), которые необходимы для придания им требуемых структурно-механических, физико-химических и биофармацевтических свойств, определяющих уровень качества готового фармацевтического продукта. Фармацевтические наполнители, используемые для пероральной лекарственной формы, традиционно считаются инертными. Однако практический опыт и результаты исследований последних лет показали, что они могут взаимодействовать с активным лекарственным ингредиентом, влияя на его растворение, всасывание и биодоступность. Классификация эксципиентов основана на их роли в фармацевтической композиции и на их взаимодействиях, влияющих на доставку лекарств, на основании их химических и физико-химических свойств. В данной статье представлены результаты научно-информационного поиска, проведенного с целью оценки способности β -циклодекстрина, повидона/поливидона, ParteckM200 и Neusilin повышать биодоступность труднорастворимых АФИ в таблетированных лекарственных формах для перорального применения. Данный обзор предназначен для рассмотрения общего состояния фармацевтических наполнителей, влияющих на биодоступность действующего вещества.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, биодоступность, β -циклодекстрин, повидон, поливидон, Parteck M200, Neusilin.

Вспомогательные вещества – это дополнительные вещества, необходимые для придания лекарственному средству соответствующей лекарственной формы. Имеется и другое определение. Вспомогательное вещество (excipient) – любое вещество (за исключением лекарственных веществ), входящее в состав лекарственного препарата для придания ему необходимых фармако-технологических и физическо-химических свойств [1]. Технологическая функция эксципиентов заключается в удобстве дозирования, улучшении растворимости, биодоступности действующего вещества и ста-

бильности лекарственного препарата, действие контролируемой или пролонгированной доставке лекарственного средства [12]. Вспомогательные вещества влияют на терапевтическую эффективность: резорбцию (всасывание), локализацию действия, фармакокинетику и фармакодинамику. Вспомогательные вещества позволяют регулировать константы фармакокинетики (путь лекарственного вещества в организме от момента введения до момента выведения из организма) и фармакодинамики (фармакологические эффекты лекарственных средств: локализацию, механизм и виды

действия), повышая эффективность лекарственной терапии [1]. Идеальные эксципенты должны считаться безопасными, инертными и многофункциональными [8].

Таким образом, главной задачей при широком ассортименте вспомогательных веществ становится их правильный и обоснованный выбор. Одной из важнейших целей использования вспомогательных веществ является улучшение растворимости АФИ и, следовательно, повышение биодоступности действующего вещества.

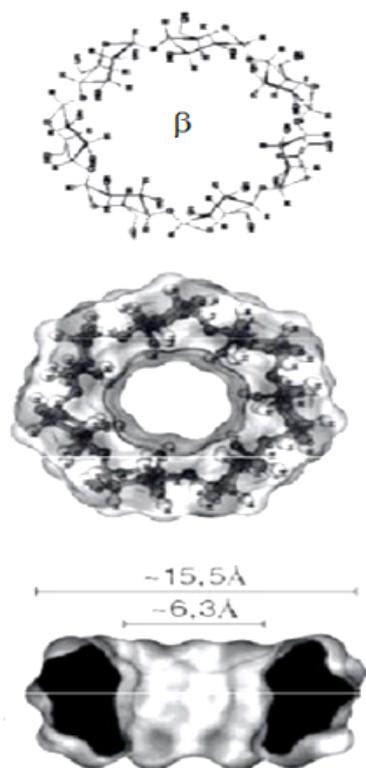
Целью данного обзора является обоснование использования некоторых вспомогательных веществ для увеличения биодоступности в технологии получения таблеток.

Для создания современных лекарственных форм и повышения биодоступности различных лекарственных веществ в настоящее время широко используют циклодекстрины и

маннит (Parteck® М 200 (Mannitol)).

Уникальная структура поверхности Parteck® М и «полость» в молекуле циклодекстрина обуславливают ускоренное разложение и растворение получаемых таблеток. Свойства поверхности этих вспомогательных веществ такова, что при активном перемешивании с активным веществом происходит его адсорбция, что повышает однородность его распределения таблеточной массе.

Циклодекстрины являются водорастворимыми циклическими олигосахаридами, состоящие из шести, семи и восьми α -(1-4) – связанных глюкопиранозных субъединиц [3]. Существует 3 типа циклодекстринов в зависимости от количества мономеров в молекуле: α , β , γ соответственно. Наиболее широкое применение в современной фармацевтической технологии получил β -циклодекстрин (рисунок 1) [4; 7].



Параметр	β
Число остатков глюкозы в цикле	7
Молекулярная масса	1135
Растворимость в воде г/100мл	1,85
Оптическое вращение $[\alpha]_D^{25}$	$162,5 \pm 0,5$
Объем внутренней полости, Å^3	262
Физический объем полости в навеске циклодекстрина, мл В 1 моле В 1 грамме	157 0,14
Форма кристаллов при кристаллизации из воды	Моноклинные параллелограммы

Рисунок 1. Свойства и структурная модель β -циклодекстрина [4]

Перспективный подход к повышению растворимости труднорастворимых АФИ заключается в превращении их в аморфное состояние путем смешивания с мелкокристал-

лическим порошком магния алюмометасиликата (коммерческое название Neusilin).

Neusilin – полностью синтетический магния алюмометасиликат, обладающий свой-

ствами эксципиента, улучшает растворимость АФИ и повышает качество твердых лекарственных форм. В качестве вспомогательного вещества входит в состав более чем 1500 наименований лекарственных препаратов, которые содержат антибиотики, плохо растворимые в воде АФИ, масляные вещества, травяные компоненты, витамины и т. д.

Поливинилпирролидон относится к группе связующих (склеивающих) вспомогательных веществ. Он широко используется в таблеточном производстве: так, соответственно, повидон/поливидон – растворимый в воде и кросповидон/сополивидон – нерастворимый в воде.

В литературе имеются сообщения о успешном применении циклодекстринов для солюбилизации и растворения ряда труднорастворимых лекарственных веществ и, как следствие, повышении их биодоступности [6; 5].

Доказана способность молекулы Parteck® M обуславливать ускоренное разложение и растворение получаемых таблеток. Свойства поверхности молекулы (большая площадь) обуславливает высококачественную прессуемость, однородность распределения действующего вещества в таблетках, а также способность адсорбировать дополнительные компоненты [6].

Проведенные исследования по разработке стабильного при хранении состава таблеток с витамином D₃ и Parteck M 200, доказали способность наполнителя к повышению стабильности лекарственного препарата. Состав обеспечивал максимальную концентрацию витамина D₃ (95% и более от исходного содержания) в течение 24 месяцев [2].

Neusilin является аморфным веществом,

имеет большую удельную поверхность и обладает высокой адсорбционной способностью масла и воды. Существует четыре типа Neusilin, отличающиеся объемной плотностью, содержанием воды, размерами частиц и значением рН. Два типа наряду в низком содержанием воды имеют нейтральный рН – UFL2 и US2 [10].

Эти два типа Neusilin идеально подходят для превращения масла в порошок (затверждение жидких АФИ) [11]. Например, добавление этих вспомогательных веществ в рецептуру жирорастворимых витаминов позволит перевести масляный концентрат витамина в твердое состояние. NeusilinUFL2 и US2 показывают более высокую адсорбционную способность масла по сравнению с МКЦ или коллоидным кремния диоксидом [9].

Благодаря использованию Neusilin в рецептурах, можно добиться улучшения твердости, сыпучести и предотвращения комкования; улучшения биодоступности и стабильности в рецептурах; таблетирования масляных, легкоплавких и гидрофильных АФИ; замедленного высвобождения АФИ и защиты субстанции.

Таким образом, обоснованный подход к выбору вспомогательных веществ может заметно повлиять на ожидаемый эффект от полученного препарата. Результаты использования β-циклодекстрина, Parteck M200 и Neusilin UFL2 и US2 позволяют сделать вывод о том, что наполнители не только улучшают растворимость и повышают биодоступность труднорастворимых АФИ, но и обеспечивают стабильность смеси и однородность дозирования при таблетировании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Гаврилов А.С.* Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
2. *Гутнова Т.С.* Разработка состава таблеток витамина D₃ и определение срока их годности / Т.С. Гутнова, Д.В. Компанцев, Ф.С. Бугаев, Т.А. Шаталова, Л.А. Мичник, З.Д. Хаджиева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 27-32.
3. *Иванова Л.А.* Получение комплексов циклодекстринов с биологически активными веществами / Л.А. Иванова, Д.Г. Шипарева, С.А. Скрылева, И.С. Тихонова // Пищевая Промышленность. – 2011. – № 10. – С. 67-69.
4. *Капустин М.А.* Получение и свойства комплексов включения циклодекстрина с диметилэфиром фталевой кислоты / М.А. Капустин, Н.В. Гавриленко, В.П. Курченко // Труды Белорусского государственного университета. – 2011. – Т. 6, ч. 2. – С. 126-133.

5. *Купьянская В.Н.* Получение и исследование соединения включения облепихового масла с β -циклодекстрином // Вестник ВГУ. Серия: Химия, Биология, Фармация. – 2004. – № 2. – С. 222-224.
6. *Сандамов, А.А.* Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2016. – № 2. – С. 28-31.
7. *Федорова П.Ю.* Сравнение кинетических свойств различных циклодекстринглюконо-трансфераз / П.Ю. Федорова, Е.А. Гильванова, Н.Г. Усанова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 5(3). – С. 203-206.
8. *Abrantes C.G., Duarte D., Reis C.P.* An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe. *JPharmSci.* 2016 Jul; 105(7):2019-26. Epub 2016 Jun 1.
9. *Asai Y., Nohara M., Fujioka S., Isaji K., Nagira S.* Application of Neusilin UFL2 on manufacturing of tablets using direct compression method, Development of core tablets containing the function of small degree of decrease of hardness at the humid conditions. *Pharm Tech Japan*, 2009; 25: 67-70.
10. *Azad M., Moreno J., Davé R.* Stable and Fast-Dissolving Amorphous Drug Composites Preparation via Impregnation of Neusilin® UFL2. *J Pharm Sci.* 2018 Jan; 107(1):170-182. doi: 10.1016/j.xphs.2017.10.007. Epub 2017 Oct 13.
11. *Maleki A., Kettiger H., Schoubben A., Rosenholm J.M., Ambrogi V., Hamidi M.* Mesoporous silica materials: From physico-chemical properties to enhanced dissolution of poorly water-soluble drugs. *J Control Release.* 2017 Sep 28; 262:329-347. Epub 2017 Aug 2.
12. *Pifferi G., Restani P.* The safety of pharmaceutical excipients. *Farmaco.* 2003 Aug; 58(8):541-50.

AUXILIARY SUBSTANCES FOR IMPROVING THE BIOAVAILABILITY OF TABLETED MEDICINAL FORMS

KOMPANTSEV Dmitry Vladislavovich

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor

Head of the Department of Pharmaceutical Technology with a course in medical biotechnology

GUTNOVA Taisiya Skandarbekovna

second-year postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology
with a course in medical biotechnology

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute a branch of the Volgograd State Medical University
of the Ministry of Health of Russia
Pyatigorsk, Russia

The drug consists of 2 main parts: the active pharmaceutical ingredient and excipient. Most, if not all, medicines cannot be obtained without the use of excipients. The technological stage of creating a drug involves the use of a wide range of auxiliary substances that are necessary to give them the required structural, mechanical, physico-chemical and biopharmaceutical properties that determine the quality level of the finished pharmaceutical product. Pharmaceutical excipients used for the oral dosage form are traditionally considered inert. However, practical experience and the results of recent studies have shown that they can interact with the active medicinal ingredient, affecting its dissolution, absorption and bioavailability. The classification of excipients is based on their role in the pharmaceutical composition and on their interactions affecting drug delivery, based on their chemical and physicochemical properties. This article presents the results of a scientific and informational search conducted to assess the ability of β -cyclodextrin, povidone / polyvidone, Parateck M200 and Neusilin to increase the bioavailability of sparingly soluble active pharmaceutical ingredients in oral tablet formulations. This review is intended to review the general condition of pharmaceutical excipients that affect the bioavailability of the active substance.

Key words: excipients, bioavailability, β -cyclodextrin, povidone, polyvidone, Parateck M200, Neusilin.
