

1 – ООО «МБА-групп»,
115230, Россия, Москва,
Хлебозаводский проезд,
7, стр. 9

2 – ФГБОУ ВО
«Первый Московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова», 119991,
Россия, г. Москва,
ул. Трубецкая, 8

3 – ФГБУ «Научный
центр экспертизы
средств медицинского
применения» МЗ РФ,
127051, Россия, г. Москва,
Петровский 6-р, 8, стр. 2

4 – IMCD, 105316, Россия,
Москва, Семеновская пл.,
1а

1 – MBA-group, 7/9,
Hlebozavodskiy proezd,
Moscow, 115230, Russia

2 – I.M.Sechenov First
Moscow State Medical
University, Trubetskaya str., 8
Moscow, 119991, Russia

3 – Federal State Budgetary
Institution «Scientific Center
for Evaluation of Medicinal
Products» of the Ministry
of Health of the Russian
Federation, 8/2,
Petrovskiy blv., Moscow,
127051, Russia

4 – IMCD Russia, 1a,
Seменовskaya sq., Moscow,
195318, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: duim50@gmail.com

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДАРУНАВИРА ЭТАНОЛАТА

С.А. Золотов^{1*}, Н.Б. Демина², Г.Ф. Василенко³, М.С. Демин⁴

Резюме. В статье приведены результаты разработки состава и технологии капсул дарунавир этанолат. Для улучшения биофармацевтических характеристик в состав лекарственной формы вводили солюбилизатор Soluplus®. Изучение профилей растворения показало, что интенсивность и полнота высвобождения субстанции из капсул пропорциональны концентрации солюбилизатора. Результаты исследований показали необходимость изучения физико-химических характеристик субстанции дарунавир этанолат и могут быть использованы при разработке лекарственной формы инновационного препарата.

Ключевые слова: солюбилизация, дарунавир, увеличение растворимости, капсулы.

PERSPECTIVE OF INNOVATION DRUG FORMULATION WITH DARUNAVIR ETHANOLAT

S.A. Zolotov^{1*}, N.B. Diomina², G.F. Vasilenko³, M.S. Demin⁴

Abstract. Article shows the results of development and technological issues of darunavir ethanolate in capsule form. Soluplus was used to increase the biopharmaceutical characteristics of current drug formulation. Results of dissolution profile studies shows that intensity and release rate of API from the capsules are proportional to concentration of solubilizer and close to comparator agent. Results of the studies have shown necessity to research the physical and chemical characteristics of darunavir ethanolate substances and it could be used in the development of an innovative dosage form.

Keywords: solubilization, darunavir, increasing dissolution, capsules.

ВВЕДЕНИЕ

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в РФ на 14 мая 2015 года, составило 933419 человек [1].

ВИЧ-инфекцию вызывает вирус иммунодефицита человека, он относится к семейству ретровирусов (Retroviridae), подсемейству медленных вирусов (Lentivirus), его строение показано на рисунке 1 [2].

Проникая в организм человека, вирус связывается с клетками различных органов и тканей, но в первую очередь с клетками иммунной системы. Вирус разрушает и ослабляет функции пораженных иммунных клеток, поэтому у инфицированных людей постепенно развивается синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД) и, как следствие, повышенная чувствительность к широкому ряду инфекций, некоторым видам рака и другим болезням, которым могут противостоять люди со здоровыми иммунными системами [4].

Лекарственные препараты для лечения ВИЧ (антиретровирусные), применяемые в системе здравоохранения, контро-

лируют репликацию ВИЧ, снижая вирусную нагрузку на организм жертвы [5]. Одним из часто включаемых в схемы лечения является противовирусный препарат дарунавир, относящийся ко второму классу ингибиторов протеазы ВИЧ 1. Дарунавир входит в список Всемирной организации здравоохранения основных, наиболее важных лекарственных средств, необходимых в базовой системе здравоохранения [6].

Дарунавир относится ко II классу БКС [7], а следовательно, обладает низкой растворимостью в физиологических средах, что может негативно сказаться на биодоступности, поскольку системной абсорбции подвергаются только растворенные вещества. Решение проблемы повышения растворимости субстанции в данном случае нуждается в особом внимании при разработке лекарственной формы. Разработка оригинальной лекарственной формы с высокой биодоступностью может стать одним из путей создания инновационного лекарственного препарата.

В настоящее время с позиции ICH Q8 среди функций лекарственной формы на первый план выходят обеспечение и контроль желаемого профиля высвобождения

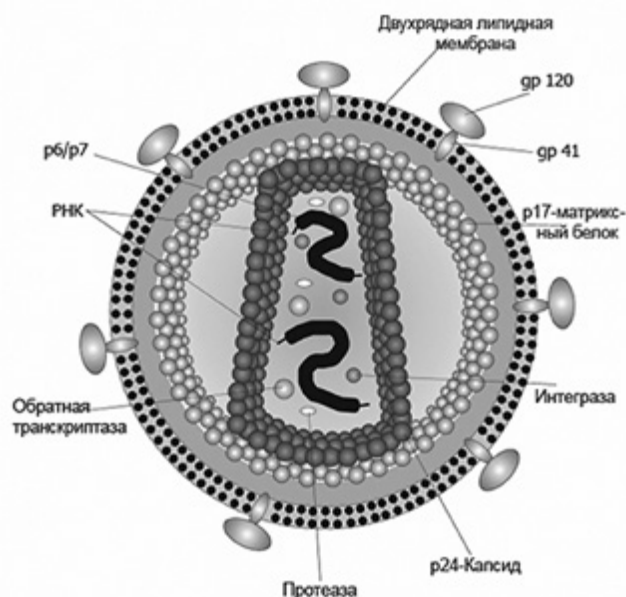


Рисунок 1. Строение вируса иммунодефицита человека [3]

действующего вещества [8], который тесно связан с растворимостью субстанции [9, 10].

Разработаны различные способы повышения растворимости фармацевтических субстанций: получение соединений включения, твердых дисперсий, сокристаллов и др. Большинство из них заключается в дополнительной обработке гидрофобных субстанций с помощью специфических технологий и оборудования перед включением в лекарственную форму. Одним из простых технологических решений проблемы недостаточной растворимости является солюбилизация. С этой целью в состав лекарственной формы вводят солюбилизующие агенты, образующие водорастворимые структуры с лекарственными веществами [11, 12].

Одним из инновационных солюбилизаторов для фармацевтических целей является матричный полимер, состоящий из полиэтиленгликоля-6000, винилкапролактама и винилацетата (торговое название Soluplus®), показавший возможность увеличения растворимости плохо растворимых субстанций, таких как эстрадиол, пироксикам, клотримазол, карбамазепин, гризеофульвин, кетоконазол, циннаризин, фенотибрат, итраконазол, даназол и др., до нескольких раз [13]. Soluplus® впервые представлен профессиональной общественности в 2009 году в качестве вспомогательного вещества, а в октябре 2010 года получил награду Silver Innovation Award на выставке CPhI. Разработан для солюбилизации плохо растворимых фармацевтических субстанций и подходит для экструзии горячего расплава. Однако, по мнению производителя, его можно также применять в обычных процессах с целью использования его солюбилизационных свойств [14, 15 16].

Целью настоящего исследования являлось создание и изучение инновационной лекарственной формы дарунавир этанолат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали:

- дарунавир этанолат, субстанция-порошок, содержание дарунавир этанолат 99,8% («Баоджи Гиокан Биотехнологии Ко. Лтд», Китай), серия DR 150315, годен до 04.2020 (структурная формула дарунавир представлена на рисунке 2);

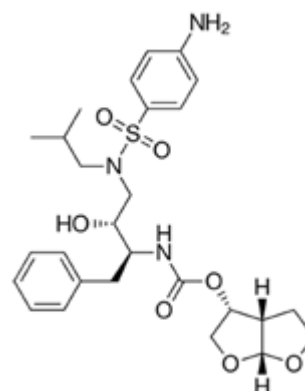


Рисунок 2. Структурная формула дарунавир

- препарат «Презиста, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг» (владелец регистрационного удостоверения – «Джонсон&Джонсон», Россия), серия MG8532, годен до 05.2018;
- вспомогательные вещества: силиконизированная микrokристаллическая целлюлоза (Si-MKЦ) Prosolv HD 90 (JRS); кросповидон Kollidon CL (BASF); диоксид кремния Aerosil 200 VV (Evonik); магния стеарат Ligamed MF-2-V (Peter Greven); матричный полимер Soluplus®, состоящий из полиэтиленгликоля-6000, винилкапролактама и винилацетата (BASF) (структурная формула приведена на рисунке 3).

Для получения лекарственной формы использовали капсулы размером 00, Capsugel, на основе гидроксипропилметилцеллюлозы, капсулы обладают меньшим количеством влаги и подходят вегетарианцам, иудеям, мусульманам в связи с тем, что не содержат животного сырья.

Оборудование для получения лекарственной формы:

- ручная капсулонаполняющая машина Profiller 2007 (Capsule connection, LLC, США);
- сита ручные с отверстиями размером 0,315 мм и 0,8 мм (ООО «Вибротехник», Россия);

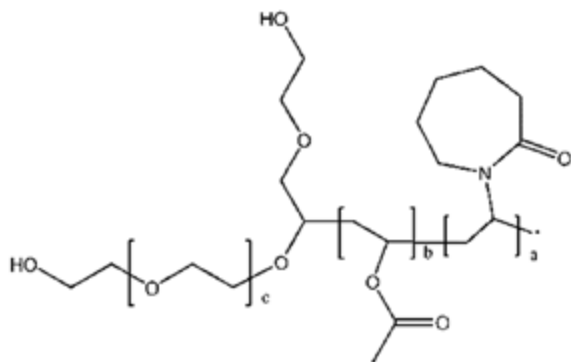


Рисунок 3. Структурная форма солюбилизатора Soluplus®

- универсальный привод Erweka AR 403 с насадкой YB-5 (Erweka GmbH, Германия);
- сушилка-гранулятор псевдооживленного слоя Solidlab 1 (Bosch GmbH, Германия).



Универсальный привод Erweka AR 403 с насадкой YB-5

Тест «Растворение» проводили на аппарате Erweka DT 820 (Erweka GmbH, Германия), тип аппарата II, при 75 оборотах в минуту. Средой растворения объемом 900 мл служил 0,05 М фосфатный буферный раствор с pH 3,0, содержащий 2,0% Tween® 20 [17]. Отбор проб проводили через 10, 20, 30, 45 минут, отбирали аликвотную часть объемом 5 мл и восполняли среду растворения таким же объемом. Пробу фильтровали через сито из полиэтилена с порами 0,45 мкм. Количество перешедшего в раствор дарунавира определяли в сравнении со стандартным образцом порошка дарунавира этанолат для ВЭЖХ с чистотой выше 98,0% из каталога Sigma-Aldrich (каталожный номер SML0937 Sigma) методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1200 (Agilent Technologies, США), снабженном колонкой Enable C18 (250×4,6 мм, с диаметром частиц 5 мкм), в соответствии с методикой [18].



Erweka DT 820

В работе использовали реактивы квалификации «ч.д.а.» и «для ВЭЖХ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обоснование состава и получение лекарственной формы

В настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует твердая пероральная лекарственная форма дарунавира – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с оригинальным названием «Презиста», содержащие фармацевтическую субстанцию дарунавира этанолат в дозировках, эквивалентных дарунавиру: 75, 150, 400, 600 и 800 мг.

В настоящей работе в качестве лекарственной формы выбраны капсулы, при получении которых в отличие от таблеток компоненты не подвергаются высокому давлению сжатия, способному привести к ухудшению высвобождения труднорастворимой субстанции [19]. Для минимизации влияния вспомогательных веществ на качество лекарственной формы составы опытных образцов капсул были максимально приближены к составу таблеток «Презиста»: содержимое капсул образца 1 идентично составу ядра таблеток, в составы образцов 2 и 3 дополнительно включали солюбилизатор Soluplus® в количестве 1% и 5% от веса дарунавира. Теоретические составы содержимого капсул приведены в таблице 1.

Процесс гранулирования и сушки субстанции дарунавира проводили в аппарате с псевдооживленным слоем при следующих условиях: объем входящего воздуха – 10 м³/ч, температура входящего воздуха – 70 °С, скорость подачи 5% раствора солюбилизатора –

4 г/мин. Сушку гранулята проводили при тех же условиях до влажности продукта не более 1%. Полученный гранулят просеивали через сито с отверстиями 0,8 мм и смешивали с остальными компонентами с помощью универсального привода AR 403 с насадкой YB-5 (Erweka GmbH, Германия), после чего снова просеивали. Полученную порошковую смесь опудривали магния стеаратом, предварительно просеянным через сито с отверстиями 0,315 мм, и дозировали в капсулы.

Таблица 1.

Теоретические составы опытных образцов капсул с дарунавиром этанолом

Наименование компонента лекарственной формы	Номер состава, количество, мг		
	1*	2	3
Дарунавир этанолат	433,64	433,64	433,64
Солюбилизатор (Soluplus®)	-	4,30	21,65
Si-MKЦ	369,53	123,36	107,36
Кросповидон	16,67	30,00	30,00
Диоксид кремния	7,59	3,00	3,00
Магния стеарат	6,17	6,00	6,00
Средняя масса, мг	833,60	600,00	600,00

Примечание: * – Идентичен составу ядра таблеток «Презиста», которые дополнительно покрыты пленочной оболочкой следующего состава: опадрай II светло-оранжевый 85F93377 (поливиниловый спирт частично гидролизированный, макрогол 3350, титана диоксид, тальк, алюминиевый лак на основе красителя «солнечный закат» желтый) [20].

Исследование капсул с дарунавиром этанолом

На рисунке 4 графически изображены профили высвобождения из испытуемых образцов капсулированной формы в сравнении с результатами высвобождения из таблеток «Презиста, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг».

Из данных рисунка видно, что все изученные лекарственные формы соответствуют фармакопейным требованиям, однако профили растворения у них несколько различаются.

Образцы 1 (капсулы без солюбилизатора), 2 (капсулы, содержащие 1% солюбилизатора) и препарат сравнения показали близкие результаты: за 10 минут в среду растворения из них перешло $50,3 \pm 2,1$ и $61,8 \pm 3,2\%$ (капсулы, образец 1 и 2 соответственно) и $60 \pm 3,4\%$ суб-

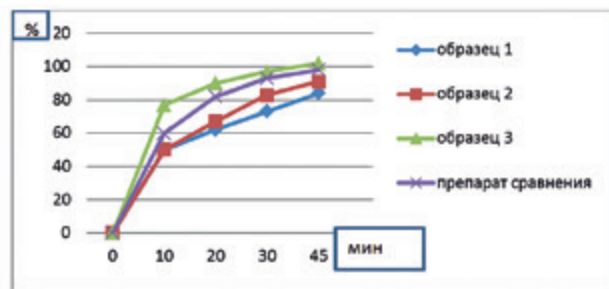


Рисунок 4. Профили высвобождения дарунавиром этанолом из капсул (образцы 1–3) и препарата сравнения (средние значения, полученные из трех повторностей)

станции (препарат сравнения). К 45 минутам этот показатель составил $87,7 \pm 2,4$ и $98,6 \pm 3,1\%$ соответственно и $98 \pm 3,1\%$ (у оригинального продукта). Очевидно, что солюбилизатор, введенный в образец 2 в концентрации 1%, не оказывает существенного влияния на растворение фармацевтической субстанции. На основании расчета факторов сходимости [21] установлено, что образцы 1 (f_2 равен 42,04) и 2 (f_2 равен 46,14) нельзя считать эквивалентными образцу сравнения. Однако увеличение значения показателя для образца 2 демонстрирует небольшое преимущество последнего, возможно, за счет включения в состав солюбилизатора.

Сравнительный анализ результатов высвобождения из образца 3 (капсулы, содержащие 5% солюбилизатора) с показателями препарата сравнения показал преимущество капсульной формы: к 10 мин из нее высвободилось $72,9 \pm 2,4\%$ субстанции, к 45 минуте эта цифра составила $103,2 \pm 3,1\%$. Фактор сходимости для образца 3 составил 56,04, что указывает на эквивалентность его профиля растворения аналогичному показателю образца сравнения.

Установленные различия могут быть связаны не только с наличием в лекарственной форме солюбилизатора в эффективной концентрации. Возможно, они обусловлены характеристиками субстанций различных производителей: размером частиц, морфологией кристаллов, полиморфизмом и другими физико-химическими характеристиками. Поэтому всестороннее изучение свойств субстанции является актуальной и первостепенной задачей разработки инновационных лекарственных форм дарунавиром этанолата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что введение в лекарственную форму вспомогательного вещества Soluplus® в количестве 5% способствует интенсификации растворения дарунавиром этанолата. Известно, что затрудненный переход лекарственного вещества в раствор может вызвать отсутствие корреляции дозы и фармакологического эффекта, низкую биодоступность, и, как следствие, снижение или из-

вращение фармакологического эффекта. Увеличение доли растворившегося лекарственного вещества способно привести к повышению биодоступности фармацевтических субстанций II класса БКС, к которому относится дарунавир этанолат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получена капсульная форма дарунавир этанолата, в результате изучения которой установлено, что солюбилизатор Soluplus®, включенный в ее состав, с увеличением концентрации оказывает положительное влияние на динамику высвобождения субстанции. Результаты исследований показали необходимость комплексного изучения физико-химических характеристик субстанции дарунавир этанолата и могут быть использованы при разработке лекарственной формы инновационного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. Михайловина. Сколько в России ВИЧ-инфицированных. URL: <http://www.the-village.ru/village/city/situation/214617-vich-infektsiya> (дата обращения 09.06.2015).
2. Что такое ВИЧ. URL: http://www.spid.ru/spid/ru/what_is_aids (дата обращения 09.06.2015).
3. Вирус иммунодефицита человека. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81_%D0%B8%D0%BC%D0%BC%D1%83%D0%BD%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%84%D0%B8%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0_%D1%87%D0%B5%D0%BB%D0%BE-%D0%B2%D0%B5%D0%BA%D0%B0 (дата обращения 11.06.2015).
4. ВОЗ. ВИЧ/СПИД. Информационный бюллетень № 360. Июль 2016 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/ru/> (дата обращения 11.06.2015).
5. ВОЗ. ВИЧ/СПИД. Антиретровирусная терапия для лечения и профилактики ВИЧ. URL: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/ru/> (дата обращения 11.06.2015).
6. WHO Model List of Essential Medicines. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/> (дата обращения 23.08.2015).
7. J. Chaves Ruela Correa, D.M. D'Arcy, C.H. dos Reis, S.H.R. Nunes Salgado. Darunavir: A Critical Review of Its Properties, Use and Drug Interactions // Pharmacology. 2012. № 90. P. 102–109.
8. Q8 Pharmaceutical Development. URL: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/pharmaceutical-development.html> (дата обращения 24.06.2015).
9. M.E. Aulton, K.M.G. Teylor. Aulton's Pharmaceutics: the Design and Manufacturing of Medicines / Churchill Livingstone Elsevier. 4th ed. – London. 2007. 717 p.
10. G.S. Banker, C.T. Rhodes. Modern Pharmaceutics / by Taylor & Francis Group. – New York, Basel: Marcel Dekker. 2002. 825 p.
11. C.H. Hsu, Z. Cui, R.J. Mumper, M. Jay. Micellar solubilization of some poorly soluble antidiabetic drugs // American Association of Pharmaceutical Scientists. 2008. № 9(2). P. 939–943.
12. Ф. Бюлер. Коллидон®. Поливинилпирролидон для фармацевтической промышленности: пер. с англ. 6 изд. – Б.м.: BASF. 2001. 310 с.
13. T. Reintjes. Solubility Enhancement with Basf Pharma Polymers / Basf SE. –Lampertheim: Pharma Ingredients & Services. 2011. 69 p.
14. Н.Б. Демина, А. Надер, М.Н. Анурова, В.В. Смирнов, А.И. Бардаков, И.И. Краснюк. Высвобождение биологически активных веществ экстракта имбиря из капсул // Фармация. 2016. Т. 65. № 4. С. 42–44.
15. Н.Б. Демина, М.Н. Анурова, Н. Алаа, В.В. Смирнов, А.И. Бардаков. Влияние вспомогательных веществ на растворимость сухого экстракта имбиря // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. № 4. С. 42–43.
16. M. Linn. In vitro characterization of the novel solubility enhancing excipient Soluplus®: dissertation Ph. Doctor. – Saarbrücken, Universitat des Saarlandes. 2011. 133 p.
17. Handbook of Bioequivalence Testing / CRS Press. – Chicago: Taylor & Francis Group. 2015. 838 p.
18. K.J. Hemant, U.S. Jadhav. Development and validation of RP HPLC method for estimation of darunavir ethanolate in bulk and tablets // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015. V. 7(10). P. 386–389.
19. Н.Б. Демина, М.С. Демин. Разработка технологии производства капсульных форм лекарственных препаратов // Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации. – М.: Перо. 2015. С. 196–236.
20. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Презиста, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг». URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8db9f893-8334-4fe2-a19a-153435bbc974&t= (дата обращения 25.07.2015).
21. Методические указания Минздравсоцразвития России «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4. – М., 2008.