

УДК 615.074

КРИТИЧНОСТЬ ЭКСЦИПИЕНТОВ КЛАССА SUPER REFINED™ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РЕЦЕПТУР

Д.Д. Риццо¹, К.Э. Чен^{1*}

Резюме. В представленной работе описаны преимущества и важность суперчистых вспомогательных веществ для стабильности, целостности и безопасности лекарственных препаратов. Показано влияние различных примесей на активные фармацевтические субстанции (АФС), а также на клеточное раздражение. Доказано, что хроматографически очищенные вспомогательные вещества имеют решающее значение для эффективности, стабильности и надежности фармацевтических рецептур.

Ключевые слова: вспомогательные вещества, эффективность АФС, примеси, хроматографическая очистка, стабильность лекарственных средств.

THE IMPORTANCE OF CHROMATOGRAPHICALLY PURIFIED EXCIPIENTS

G.J. Rizzo¹, K.H. Chen^{1*}

Abstract. In the present work critical importance and benefits of Super Refined excipients for drug stability, integrity and safety are described. It was shown, that impurities can disrupt API and cause cell irritation. It was proved, that chromatographically purified excipients are fundamental to develop efficient, stable and reliable pharmaceutical formulations.

Keywords: excipients, API efficacy, impurities, chromatographic purification, drug stability.

1 – «Крода Инкорпорейтед», США, Нью-Джерси, Эдисон, Коламбус Серкл, 300-A

1 – Croda Inc, 300-A Columbus Circle Edison, NJ 08837

* адресат для переписки:

E-mail: karen.chen@croda.com

Тел.: +1 732 417 0800 * 22162

ВВЕДЕНИЕ

Еще недавно фармацевтические вспомогательные вещества считали незаметными, неактивными компонентами, крайне мало влияющими на безопасность и эффективность рецептур с активными фармацевтическими субстанциями (АФС). Однако сейчас мнение изменилось. Вспомогательные вещества приобретают все большее значение как функциональные компоненты, которые способствуют общему повышению фармакологической активности конкретной АФС. Теперь в фармацевтической промышленности эти ранее незаметные вспомогательные вещества применяют для повышения растворимости, стабильности и эффективности, чтобы улучшить биодоступность постоянно изменяющихся современных АФС.

Одна из важнейших задач, которая по-прежнему стоит перед химическим сообществом,

– разработка стабильного, надежного и безопасного продукта с сохранением желаемых фармакокинетических и фармакодинамических свойств АФС. Так, вспомогательное вещество может подвергаться окислению, что, как известно, затрудняет работу со сложными и чувствительными АФС. Эти трудности могут быть непосредственно связаны с количеством примесей в данном вспомогательном веществе, а именно: свободным этиленоксидом и 1,4-диоксаном; остаточными растворителями, такими как этиленгликоль и диэтиленгликоль; вторичными продуктами окисления, такими как формальдегид, высокомолекулярные альдегиды и перекиси; технологическими компонентами, такими как остаточные количества катализатора и следовые количества металлов, и, наконец, с высоким содержанием влаги. Примеси, находящиеся в эксципиентах, могут и будут ускорять разложение АФС, дестабилизировать эмуль-

сии, вызывать раздражение кожи и клеток [1, 2] и способствовать сшивке [3] желатина как в мягких, так и в твердых желатиновых капсулах, что в конечном итоге приведет к снижению эффективности лекарственного препарата. Поэтому крайне важно устранить или по крайней мере минимизировать, насколько это физически возможно, воздействие примесей на АФС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Посредством хроматографической очистки вспомогательных веществ оказалось возможным без нарушения химической структуры удалить многие типичные примеси. Хроматографический метод эффективно снижает содержание и удаляет полярные примеси и окисляющие вещества: влагу, остаточные катализаторы, перекиси и молекулы с альдегидной функциональностью. Удаление полярных загрязнений снижает взаимодействие активных веществ, что обеспечивает стабильность и целостность лекарственного средства.

Для того чтобы лучше продемонстрировать важность чистоты вспомогательных веществ, исследовали хроматографически очищенные (ХО) распространенные вспомогательные вещества в сравнении с их стандартными фармакопейными аналогами. Здесь описаны результаты этих исследований. Показано, как чистота вспомогательных веществ влияет на раздражение клеток, образование формальдегида, сшивку желатина и стабильность АФС. Раздражение клеток изучали с использованием полисорбата-80. Исследования по образованию формальдегида и сшивке желатина проводили на ПЭГ-400, а стабильность АФС для топических лекарственных форм оценивали на примере диметилизосорбида.

РАЗДРАЖЕНИЕ КЛЕТОК

Раздражение клеток вспомогательными веществами в рецептурах трансдермального, парентерального, местного и офтальмологического применения может оказать серьезный негативный эффект на функциональность тщательно разработанной лекарственной формы. В таких чувствительных областях применения определяющим параметром оценки конечного продукта будет переносимость пациентом. Поэтому очень важно минимизировать раздражение клеток вспомогательными веществами. Клеточное раздражение хроматографически очищенными и стандартными фармакопейными полисорбатами оценивали по трансэпителиальной проницаемости (ТЭП) [3]. Полисорбаты включили в состав простой системы ПАВ, которую прямо наносили на

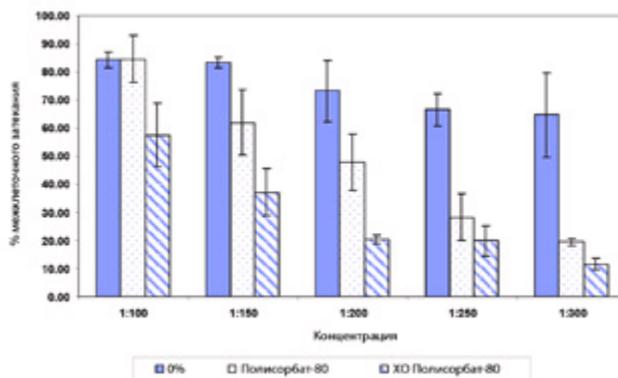


Рисунок 1. Анализ ТЭП: хроматографическая очистка на 40% уменьшает раздражение клеток стандартным фармакопейным полисорбатом-80

линию клеток почек собаки (MDCK) на 15 мин, после чего измеряли межклеточное затекание. Согласно результатам ТЭП раздражающая способность хроматографически очищенного полисорбата-80 была меньше на 40%, чем у стандартного фармакопейного образца (рисунок 1).

СШИВКА ЖЕЛАТИНА

Доказано, что формальдегид, содержащийся в эксципиентах, сшивает желатин. Вследствие этого компаниям, занимающимся капсулированием, для рецептур твердых и мягких желатиновых капсул необходимы вспомогательные вещества с низким содержанием формальдегида. Для изучения процесса сшивки применяли нарезанный на полоски желатин, используемый для производства мягких желатиновых капсул. Готовили растворы с содержанием одной части желатина (1% масс./об.) в воде (дистиллированной/деионизированной, ДД) и соответственно двух частей ХО-ПЭГ-400 либо двух частей ПЭГ-400 фармацевтического качества. Растворы взбалтывали в течение нескольких минут и оставляли стоять на 1 ч. После центрифугирования при 3500 об/мин в пробирках с желатином / водой / ПЭГ-400 фармацевтического качества обнаружили флоккулянт, тогда как раствор в пробирках с желатином / водой / ХО-ПЭГ-400 остался прозрачным. После 10 мин центрифугирования при 10000 об/мин в пробирках с желатином / водой / ПЭГ-400 фармацевтического качества обнаружили твердый осадок, тогда как раствор в пробирках с желатином / водой / ХО-ПЭГ-400 или желатином в воде остался прозрачным (рисунок 2). Далее маточный раствор из всех пробирок анализировали методом ВЭЖХ. В результате между образцами ХО-ПЭГ-400 и ПЭГ-400 фармацевтического качества выявлена существенная разница. Твердый осадок в пробах с ПЭГ-400 фармацевтического ка-



Рисунок 2. Сшивание желатина – желатин / вода / ХО-ПЭГ-400 и желатин / вода / ПЭГ-400 фармацевтического качества после центрифугирования при 10 000 об/мин

чества обусловлен образованием нерастворимого высокомолекулярного производного желатина за счет межмолекулярной сшивки. Остаточное содержание желатина в растворе было значительно меньше, и его структура отличалась от исходной (1% масс./об. в ДД-воде).

ОБНАРУЖЕНИЕ ФОРМАЛЬДЕГИДА

Известно, что формальдегид не только вызывает раздражение клеток, но и обладает высокой химической активностью, участвуя в нежелательной сшивке желатина в мягких и твердых желатиновых капсулах, что было продемонстрировано выше. И количественные, и визуальные данные прямо указывают на необходимость и преимущества обнаружения формальдегида и на важность ХО-эксципиентов для оптимальной эффективности АФИ в лекарственных средствах. Для оценки содержания формальдегида пробирки с ПЭГ-400 выдерживали 4 недели при 50 °С. Содержание формальдегида измеряли на 0-й и 4-й неделях путем дериватизации 2,4-пентандионом (ПДО) [4]. Обнаружено, что после 4 недель выдержки при 50 °С уровень формальдегида в ХО-ПЭГ-400 был ниже более чем на 60% по сравнению со стандартным ПЭГ-400 фармакопейного качества (рисунок 3). Аналогичное исследование по обнаружению формальдегида проводили с полисорбатом-80 и было показано, что хроматографически очищенный полисорбат-80, содержит на 81% меньше формальдегида, чем стандартный полисорбат-80 фармакопейного качества.

СТАБИЛЬНОСТЬ АФС

Как было отмечено выше, в современном химическом сообществе стабильность многих сложных химически активных молекул является абсо-

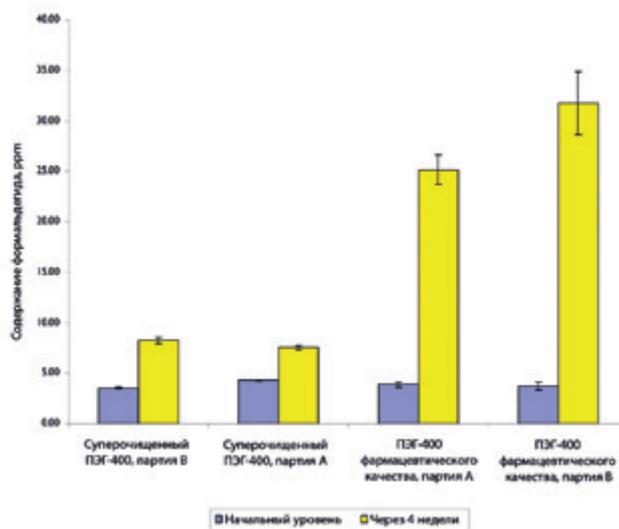


Рисунок 3. Обнаружение формальдегида: содержание формальдегида при выдержке 4 недели при 50 °С ниже в ХО-ПЭГ-400, чем в ПЭГ-400 фармацевтического качества

лютно необходимой для обеспечения желаемых фармакологических свойств АФС. В случае разложения АФС не только возникает проблема нестабильности активного компонента, но и утрачивается целостность композиции, снижается общая эффективность лекарственного средства и изначальная биодоступность.

Для исследования влияния чистоты вспомогательных веществ на стабильность АФС был выбран диметилизосорбид (ДМИ), поскольку его обычно используют в качестве растворителя для АФС. ХО-ДМИ, содержащий 1 масс. % бензокаина, сравнивали со стандартными грейдами ДМИ, содержащими 1 масс. % бензокаина; все растворы выдерживали 9 недель при 50 °С. Образцы анализировали с помощью ВЭЖХ на 0, 2, 4, 6 и 9 неделях. Через 2 недели выход бензокаина в ХО-ДМИ составил 99%, тогда как у трех партий ДМИ стандартного качества выход бензокаина был 86, 98 и 88%. Спустя 9 недель количество бензокаина в трех партиях ДМИ стандартного качества еще снизилось до 78, 92 и 73%, тогда как выход бензокаина в ХО-ДМИ был по-прежнему 99% (рисунок 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования отчетливо демонстрируют важность чистоты вспомогательных веществ, преимущества, обеспечиваемые хроматографической очисткой, и то, как примеси могут нарушать параметры рецептуры при разработке. хроматографически очищенные вспомогательные вещества – от масел до полисорбатов, от полиэтиленгликолей до

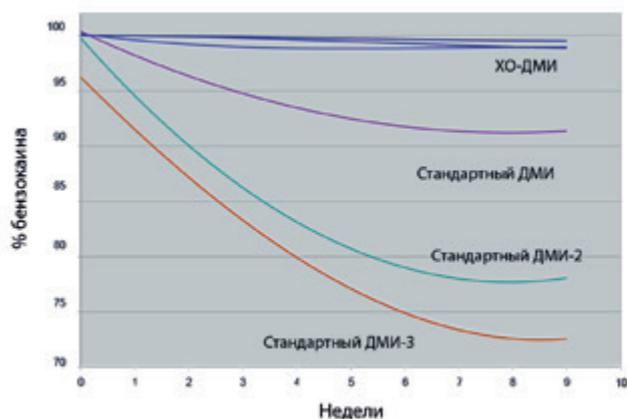


Рисунок 4. Стабильность АФС: процент высвобождения бензокаина из диметилисорбида стандартного качества был значительно ниже после выдержки в течение 9 недель по сравнению с ХО-ДМИ

ДМИ – раскрывают перед разработчиками рецептур широкие возможности получения более стабильных конечных продуктов. Чистоту вспомогательных веществ необходимо рассматривать как определяющий

параметр при планировании, разработке и создании новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Bergh, L. Shao, E. Gaefvert, J. Nilsson, E. Karlberg. Contact Allergens from Surfactants. Atmospheric Oxidation of Polyoxyethylene Alcohols. Formation of Ethoxylated Aldehydes, and Their Allergenic Activity // J. Pharm. Sci. 1998. № 87(3). P. 276–282.
2. M. Bergh, K. Magnusson, J. Nilsson and A-T. Karlberg. Formation of Formaldehyde and Peroxides by Air Oxidation of High Purity Polyoxyethylene Surfactants // Contact Derm. 1998. № 39(1). P. 14–20.
3. R. Tchao. Trans-Epithelial Permeability of Fluorescein in vitro as an Assay to Determine Eye Irritants // Alternate Methods in Toxicology. 1987. V. 6. Progress in *in vitro* Toxicology (ed. by A.M. Goldberg). P. 271–282.
4. Purity of PEG 400 affects the stability of gelatin capsule / AAPS Poster Abstract, R6012, AAPS, Nashville, November 6–10, 2005.
5. Purity of Dimethyl Isosorbide Affects API Stability / AAPS Poster Abstract, AAPS, Atlanta, November 16–20, 2008.

Чистота имеет значение

Ищите способ как улучшить биодоступность, доставку и эффективность Ваших лекарственных форм?

Благодаря высокоочищенным функциональным эксципиентам Croda достигается максимальная производительность активных субстанций.

Croda предлагает широкий ассортимент продуктов, включая высокоочищенные и соответствующие основным фармакопеям солюбилизаторы и ПАВы для разработки различных лекарственных форм. Эксципиенты **Super Refined™** оптимизируют доставку и повышают стабильность АФИ и, как следствие, конечных рецептур.

Мы знаем как повысить устойчивость к окислению, оптимизировать стабильность и увеличить эффективность АФИ.

Более подробная информация на сайте www.crodahealthcare.com
Croda Россия: russia@croda.com

Екатерина Мышковская: Ekaterina.Myshkovskaya@croda.com

Тел.: 8-495-660-88-98 (доб.114) или 8-916-574-64-67

Олеся Верещагина: Olesya.Vereschagina@croda.com

Тел.: 8-495-660-88-98 (доб.104) или 8-985-729-43-29

