

DiluCap

Το κατάλληλο έκδοχο για τις κάψουλές σας

www.fagron.gr

Fagron
personalizing medicine

Περιεχόμενα

1. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ 4

2. DILUCAP: ΤΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΕΚΔΟΧΟ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΨΟΥΛΕΣ ΣΑΣ 4

3. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΟ DILUCAP 5

3.1 Έκδοχα για σκληρές κάψουλες 5

3.2 Πώς να επιλέξετε το σωστό μείγμα εκδόχων για κάθε σκεύασμα 6

3.3 Το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS) ως εργαλείο για την επιλογή εκδόχων 7

3.4 DiluCap: μία σειρά εκδόχων που αναπτύχθηκε με βάση το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS) 9

3.4.1 Ειδικά έκδοχα DiluCap: DiluCap Antioxi και DiluCap OD 10

4. ΑΠΟΔΟΣΗ DILUCAP: ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ 11

4.1 Ιδιότητες ροής 11

4.2 Προφίλ διάλυσης (βιοφαρμακευτικές μελέτες) 12

4.2.1 DiluCap SLD 12

4.2.2 DiluCap PSD 13

4.2.3 DiluCap SR 14

4.3 Πρόσληψη νερού (υγροσκοπικότητα) 14

4.3.1 DiluCap Hygro 14

4.4 Περιεκτικότητα σε υγρασία ισορροπίας 15

4.4.1 DiluCap OD 16

4.5 Μελέτη σταθερότητας 16

4.5.1 DiluCap Antioxi 16

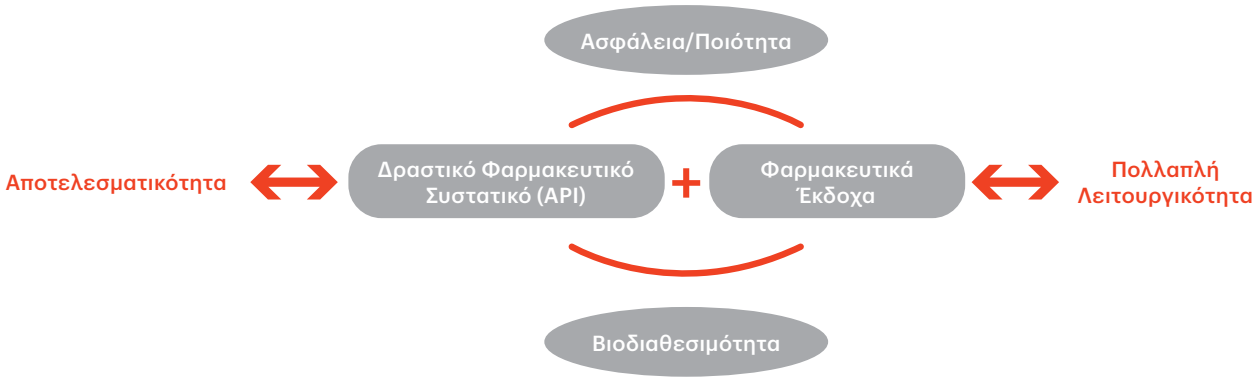
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ 17

1. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα έκδοχα είναι απαραίτητα κατά τη γαληνική παρασκευή διαφόρων φαρμακομορφών.

Η λέξη έκδοχο προέρχεται από τη λατινική λέξη excipere, που σημαίνει «λαμβάνω» (το έκδοχο «λαμβάνει» το δραστικό φαρμακευτικό συστατικό, API). Για μεγάλο χρονικό διάστημα, υπήρχε η αντίληψη ότι ο ρόλος ενός εκδόχου που χρησιμοποιείται σε στερεές φαρμακομορφές, όπως οι σκληρές κάψουλες, ήταν αποκλειστικά να είναι μια φαρμακολογικά αδρανής ουσία που χρησιμοποιείται μόνο για την πλήρωση του όγκου, τη βελτιστοποίηση του χειρισμού κόνεων κατά τη διαδικασία παρασκευής, την προστασία του API ή για τη διευκόλυνση της μεταφοράς του.

Πλέον, πέρα από τις κλασικές τους λειτουργίες, τα έκδοχα παίζουν σημαντικό επιπρόσθετο ρόλο, βοηθώντας το API να προωθήσει τη δράση του μέσω επίδρασης στην απελευθέρωση του API μέσα την εκάστοτε φαρμακομορφή. Ως εκ τούτου, θεωρούνται απαραίτητα συστατικά για την αποτελεσματική απόδοση του σκευάσματος, την εξασφάλιση ορθής βιοδιαθεσιμότητας, διαλυτότητας, σταθερότητας, ακρίβεια δόσης και βελτίωση των οργανοληπτικών χαρακτηριστικών. Επιπλέον, ευνοεί ακόμη περισσότερο τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία **(Σχήμα 1)**.



Σχήμα 1. Κοινές επιδράσεις δραστικών φαρμακευτικών συστατικών (APIs) και εκδόχων στα τελικά χαρακτηριστικά μιας φαρμακομορφής. Προσαρμοσμένο.[1]

2. DILUCAP: ΤΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟ ΕΚΔΟΧΟ ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΨΟΥΛΕΣ ΣΑΣ

Η επιλογή του σωστού εκδόχου είναι πρωταρχικής σημασίας για την επαρκή κλινική απόδοση μιας φαρμακομορφής. Αυτή η επιλογή πρέπει να βασίζεται σε τεχνικές παραμέτρους τόσο του API όσο και της λειτουργικότητας της φαρμακομορφής – επομένως η επιστήμη πρέπει να είναι η ραχοκοκαλιά μιας τέτοιας διαδικασίας.

Ως παράδειγμα της σημασίας του ρόλου του εκδόχου στην απόδοση της εκάστοτε φαρμακομορφής, αξίζει να αναφέρουμε την περίπτωση δηλητηρίασης που σημειώθηκε στην Αυστραλία στα τέλη της δεκαετίας του 1960 όπου επιληπτικοί ασθενείς που λάμβαναν κάψουλες φαινυτοΐνης παρουσίασαν δηλητηριάσεις λόγω αντικατάστασης του αραιωτικού. Συγκεκριμένα, το θειικό ασβέστιο (χαμηλή διαλυτότητα σε υδατικά μέσα, που έχει ως αποτέλεσμα να παρατείνει την κυκλοφορία του API) άλλαξε σε λακτόζη (υψηλή διαλυτότητα σε υδατικά μέσα, η οποία ενεργοποιεί την άμεση απελευθέρωση του API) και αυτό οδήγησε τελικά σε αύξηση της μέσης συγκέντρωσης της φαινυτοΐνης (φάρμακο στενού θεραπευτικού δείκτη) πέρα από το όριο τοξικότητας.

Επομένως, ιδιότητες όπως η βιοδιαθεσιμότητα και η σταθερότητα των φαρμακομορφών εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή του ορθού εκδόχου. Δεδομένου αυτού, η Fagron ανέπτυξε τη σειρά DiluCap, μια σειρά εκδόχων με μεγάλο αριθμό μελετών που εγγυάται την απόδοση και την ασφάλεια των γαληνικών καψουλών.

Η σειρά Dilucap είναι μια σειρά έτοιμων προς χρήση εκδόχων, ειδικά σχεδιασμένη έτσι ώστε να επιλέγεται το κατάλληλο είδος Dilucap ανάλογα με το δραστικό συστατικό (API) και τον τύπο κάψουλας, με σκοπό η κάθε κάψουλα να έχει κάθε φορά την επιθυμητή σύνθεση και τα επιθυμητά τελικά χαρακτηριστικά. Όλα τα είδη της σειράς Dilucap αναπτύχθηκαν σύμφωνα με τα τελευταία επιστημονικά κριτήρια και μελετήθηκαν εκτενώς για να αποδειχθεί η απόδοσή τους.

Για κάθε δραστικό συστατικό (API), υπάρχει το κατάλληλο είδος από τα έξι της σειράς εκδόχων Dilucap:

DiluCap SLD | **DiluCap PSD** | **DiluCap SR**

DiluCap Hygro | **DiluCap Antioxi** | **DiluCap OD**

Πλεονεκτήματα σειράς εκδόχων Dilucap:

- Αποφυγή διαχωρισμού μεταξύ API και άλλων συστατικών της κάψουλας
- Διατήρηση της σταθερότητας του API
- Ακρίβεια δόσης, καθώς διευκολύνουν την ομοιόμορφη διανομή των σωματιδίων του API
- Διευκολύνουν την ορθή διαλυτότητα και βιοδιαθεσιμότητα του API.
- Καλές ιδιότητες ροής
- Απουσία αλλεργιογόνων όπως λακτόζη, γλουτένη, σόγια κ.ά.
- Αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα
- Δεν απαιτούνται επιπλέον έκδοχα
- Αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS)
- Χημικά αδρανής σειρά
- Γρήγορη και εύκολη παρασκευαστική διαδικασία καψουλών
- Σταθερότητα σύνθεσης σε κάθε παρτίδα

3. Η ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΟ DILUCAP

3.1. Έκδοχα σκληρών καψουλών

Στην αγορά υπάρχουν διαθέσιμα πάνω από χίλια διαφορετικά έκδοχα ως μεμονωμένα συστατικά, για διάφορες φαρμακομορφές. Στον **Πίνακα 1** υπάρχουν τα κυριότερα έκδοχα που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή σκληρών καψουλών.

Πίνακας 1. Ταξινόμηση εκδόχων για σκληρές κάψουλες ανάλογα με τη λειτουργία τους.

Κατηγορία εκδόχου ανά λειτουργία	Ιδιότητες	Παραδείγματα
Αραιωτικό	Αδρανείς ουσίες πλήρωσης που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη επαρκούς όγκου αλλά και χαρακτηριστικών όπως βάρος, ροή ή συμπίεση.	Lactose, starch, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, mannitol, isomalt, talc, κ.ά.
Λιπαντική ουσία	Χρησιμοποιείται για τη μείωση της τριβής κατά τη διαδικασία συμπίεσης δισκίων, εμποδίζοντας τη σκόνη να προσκολληθεί στις μήτρες δισκιοποιητικών μηχανών. Κατά την προετοιμασία καψουλών, τα λιπαντικά μέσα μειώνουν την πρόσφυση μεταξύ κόνεων και τμημάτων της μηχανής πλήρωσης καψουλών. Τα λιπαντικά βελτιώνουν επίσης τις ιδιότητες ροής μιγμάτων σκόνης, διευκολύνοντας τη ροή τους.	Magnesium stearate, talc (magnesium silicate).
Βελτιωτικό ροής	Παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε σκευάσματα καψουλών για τη βελτίωση των ιδιοτήτων ροής μειγμάτων κόνεων.	Colloidal silicon dioxide.
Μέσο διαβροχής	Ουσίες που αυξάνουν τη διείσδυση νερού και τη διαβροχή στερεών σωματιδίων, τα οποία υπάρχουν σε συμπιεσμένες στερεές φαρμακομορφές όπως δισκία και κάψουλες, ευνοώντας την αποσύνθεση και τη διάλυση των ελάχιστα διαλυτών APIs.	Sodium lauryl sulfate, sodium docusate, polysorbate.
Αποσαρθρωτικό	Χρησιμοποιείται για να προκαλέσει το διαχωρισμό συμπιεσμένης μάζας κόνεων μέσα σε κάψουλα σε μικρότερα σωματίδια που διασπείρονται ή διαλύονται πιο γρήγορα.	Sodium croscarmellose, sodium starch glycolate.
Σταθεροποιητής	Ενισχυτής σταθερότητας API. ***Απορροφητικά μέσα***: Παράγοντες που είναι ικανοί να συλλάβουν άλλα μόρια εντός του μορίου τους και χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του σχηματισμού ευτηκτικών μιγμάτων ενώ μειώνουν και την υγροσκοπικότητα ορισμένων στερεών ουσιών. ***Αντιοξειδωτικά***: Αναστέλλουν την οξείδωση και χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της αποικοδόμησης σκευασμάτων ευαίσθητων σε οξείδωση.	***Απορροφητικά μέσα***: Light magnesium oxide, light magnesium carbonate, kaolin. ***Αντιοξειδωτικά***: Butylated hydroxytoluene (B.H.T.), butylated hydroxyanisole (B.H.A.),sodium metabisulfite.

3.2. Πώς να επιλέξετε το σωστό μείγμα εκδόχων για κάθε σκεύασμα

Ο καθορισμός ενός μείγματος εκδόχων κατά την παρασκευή σκληρών καψουλών δεν είναι πάντα μια άμεση διαδικασία, και μπορεί να είναι αρκετά χρονοβόρα προκειμένου να ελεγθεί η καταλληλότητα των εκδόχων. Κατά την επιλογή του μείγματος εκδόχων, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ο ρόλος καθώς και διάφορα άλλα τεχνικά κριτήρια του σκευάσματος που θα παρασκευαστεί.

Κατά την επιλογή του εκδόχου, πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένα κριτήρια όπως το προφίλ σταθερότητας του API, η συμβατότητα εκδόχου-API, η ρευστότητα σκόνης και οι φυσικές ιδιότητες, ο ρυθμός αποσύνθεσης και διάλυσης, η υγροσκοπικότητα σκόνης, το επιθυμητό προφίλ απελευθέρωσης, η συμμόρφωση ασθενούς και το προφίλ βιοδιαθεσιμότητας API.

Όλοι αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την απόδοση της εκάστοτε φαρμακομορφής, γεγονός που αντικατοπτρίζεται στη βιοδιαθεσιμότητά του.

Σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα του API και τη συμπεριφορά του σε σκεύασμα καψουλών, η δημιουργία του **Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων** (BCS) κατά Amidon et al.[3] αποτέλεσε ένα πολύ σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση τυποποίησης και αυτοματοποίησης των διαδικασιών επιλογής εκδόχων **(Σχήμα 2)**. Το BCS σχεδιάστηκε για να συσχετίζει in vitro τη διάλυση και in vivo τη βιοδιαθεσιμότητα, βασιζόμενο σε δύο κριτήρια: τη διάλυση φαρμάκου (διαλυτότητα) και τη γαστρεντερική διαπερατότητα, που είναι οι θεμελιώδεις παράμετροι που ελέγχουν το ρυθμό και την έκταση απορρόφησης του φαρμάκου. Ο Πίνακας 2 παραθέτει την κλάση BCS ορισμένων επιλεγμένων APIs, ως παράδειγμα αυτής της ταξινόμησης.

Διαλυτότητα	Κατηγορία Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων	Διαπερατότητα
ΥΨΗΛΗ	I	ΥΨΗΛΗ
ΧΑΜΗΛΗ	II	ΥΨΗΛΗ
ΥΨΗΛΗ	III	ΧΑΜΗΛΗ
ΧΑΜΗΛΗ	IV	ΧΑΜΗΛΗ

- **Κατηγορία I** - υψηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα (αμφιπαθή). Έχουν λίγα προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας, ως εκ τούτου έχουν μειωμένες απαιτήσεις στην επιλογή εκδόχου.
- **Κατηγορία II** - χαμηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα (λιπόφιλα). Η διάλυση τους είναι περιοριστικός παράγοντας για την απορρόφηση. Επομένως, συνιστάται πέρα από την προσθήκη διαλυτών ή μέσων διαβροχής, να επιλεχθούν έκδοχα που βοηθούν επιπλέον τη διάλυση.
- **Κατηγορία III** - υψηλή διαλυτότητα και χαμηλή διαπερατότητα (υδρόφιλα). Ως εκ τούτου, έχουν περιορισμένη απορρόφηση λόγω διαπερατότητας. Προτείνεται η προσθήκη εκδόχου που βελτιώνει την απορρόφηση.
- **Κατηγορία IV** - χαμηλή διαλυτότητα και χαμηλή διαπερατότητα (υδρόφοβα). Στην περίπτωση αυτή, μπορεί να εμφανιστούν δυσκολίες στη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα. Επομένως, απαιτείται ένα κατάλληλο έκδοχο προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο.

Σχήμα 2. Κατηγορία Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων, βάση διαλυτότητας και γαστρεντερικής διαπερατότητας των APIs

Πίνακας 2. Κατηγορία Βιοφαρμακευτικού Συστήματος Ταξινόμησης Φαρμάκων επιλεγμένων φαρμακευτικών δραστικών συστατικών (APIs).

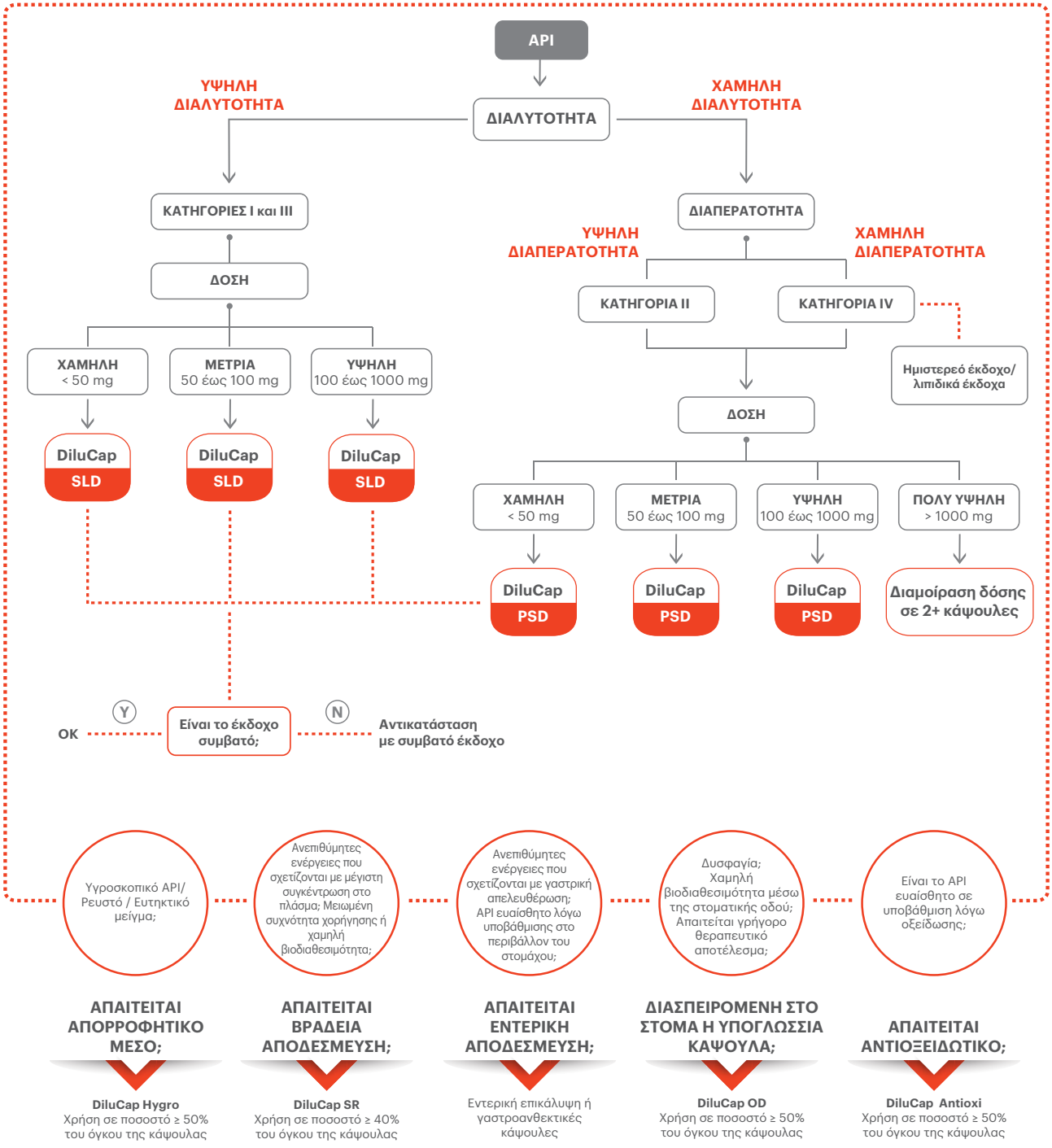
API	Διαλυτότητα (mg/mL) *	Κατηγορία BCS
Aceclofenac	0.01	II
Acetazolamide	0.1	IV
Acetylsalicylic acid	3.33	III
Acyclovir	10	III
Allopurinol	0.1	IV
Amiloride, hydrochloride	1	III
Atenolol	26.5	III
Benserazide	33	III
Biperiden, hydrochloride	1	I

API	Διαλυτότητα (mg/mL) *	Κατηγορία BCS
Buspirone	33	I
Carvedilol	0.01	II
Celecoxib	0.01	II
Clonidine, hydrochloride	80	I
Diazepam	0.01	II
Diclofenac sodium	0.1	II
Doxycycline	0.1	IV
Escitalopram	10	I
Ethinylestradiol	0.01	I
Fluoxetine, hydrochloride	33	I
Glibenclamide	0.01	II
Hydralazine, hydrochloride	40	III
Isoniazid	125	III
Levamisole	33.0	I
Lorazepam	0.08	I
Methotrexate	0.01	III
Metoprolol, tartrate	1000	I
Nadolol	0.64	III
Nitrofurantoin	0.19	IV
Oxcarbazepine	0.01	IV
Oxybutynin, chloride	100	I
Prednisolone	0.1	I
Propranolol, hydrochloride	33	I
Quetiapine, fumarate	1.0	II
Risperidone	0.01	II
Spironolactone	0.01	II
Tacrolimus	0.01	II
Tetracycline, hydrochloride	33	III
Ursodeoxycholic acid	0.01	II
Verapamil, hydrochloride	83	I

**Διαλυτότητα μετρημένη σε 250 mL νερού στους 37ºC σε περιοχή pH 1 - 7,5*

3.3. Το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS) ως εργαλείο για την επιλογή εκδόχων

Η βαθιά κατανόηση του BCS επέτρεψε την επέκταση των γνώσεων και τελικά τη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας στερεών σκευασμάτων χορηγούμενων από το στόμα προσαρμόζοντας τη σύνθεση του εκδόχου. Με βάση το BCS, δημιουργήσαμε έναν αλγόριθμο για την επιλογή εκδόχων για σκληρές κάψουλες **(Σχήμα 3)**, που ήταν η βάση για την ανάπτυξη ολόκληρης της σειράς DiluCap. Με άλλα λόγια, η σειρά DiluCap αναπτύχθηκε βασιζόμενη σε επιστήμη που είχε ως στόχο να βοηθήσει την απόδοση όλων των τύπων APIs που χορηγούνται σε από του στόματος στερεές φαρμακομορφές.



Εξεταζόμενοι παράγοντες:

- BCS (διαλυτότητα/διαπερατότητα)
- Ρευστότητα μίγματος σκόνης
- Προφίλ σταθερότητας API
- Ασυμβατότητες

Σχήμα 3. Αλγόριθμος επιλογής εκδόχων για σκληρές κάψουλες, χρησιμοποιώντας τη σειρά DiluCap (ευρεσιτεχνία: PI0705377-0 A).

3.4. DiluCap: μία σειρά εκδόχων που αναπτύχθηκε με βάση το Βιοφαρμακευτικό Σύστημα Ταξινόμησης Φαρμάκων (BCS)

Table 3. Σειρά εκδόχων Dilucap.

DiluCap	Κατηγορία	Ιδιότητες	Παραδείγματα APIs
DiluCap SLD	Διαλυτά APIs Κατηγορία I και III (BCS)	Προάγει την αποσύνθεση χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στη διάλυση.	Fluoxetine Fluconazole Gabapentin
DiluCap PSD	Ελάχιστα διαλυτά APIs Κατηγορία II και IV (BCS)	Ευνοεί την αποσύνθεση και διάλυση του API.	Ivermectin Orlistat
DiluCap SR	APIs που απαιτούν τροποποιημένη απελευθέρωση (Αργή απελευθέρωση)	Μειώνει το ρυθμό αποσύνθεσης και απελευθέρωσης του API, προωθώντας την αργή απελευθέρωσή του. Αποτρέπει την απότομη και υψηλή αύξηση στο πλάσμα που είναι υπεύθυνη για τις αρνητικές επιπτώσεις.	Nicotinic acid Pentoxifylline Bupropion
DiluCap Hygro	Υγροσκοπικά ή ρευστά APIs	Απορροφητικό. Μειώνει την υγροσκοπικότητα, και το σχηματισμό ευτηκτικού μείγματος.	Ξηρά φυτικά εκχυλίσματα Χηλικά Ορυκτά Αμινοξέα
DiluCap Antioxi	APIs ευαίσθητα στην οξείδωση	Χημικός σταθεροποιητής. Αντιοξειδωτικό. Μειώνει την υδατική επίδραση, μειώνοντας τη χημική αποδόμηση.	Lovastatin Simvastatin Captopril
DiluCap OD	Διασπειρόμενα στο στόμα APIs ή APIs για ανοιγόμενες κάψουλες	Γλυκαντικό με ευχάριστη γεύση Προάγει τη στοματική και υπογλώσσια απορρόφηση.	Coenzyme Q10 Hydroxytriptophan Vitamin B12

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ	
DiluCap SLD	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 30% του γεμάτου όγκου της κάψουλας.
DiluCap PSD	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 30% του γεμάτου όγκου της κάψουλας.
DiluCap SR	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 40% του γεμάτου όγκου της κάψουλας. Με αυτό τον τύπο προτείνεται η χρήση καψουλών μεγέθους #1 και άνω.
DiluCap Hygro	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 50% του γεμάτου όγκου της κάψουλας.
DiluCap Antioxi	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 30% (ιδανικά το 50%) του γεμάτου όγκου της κάψουλας.
DiluCap OD	Για την καλύτερη απόδοση του εκδόχου στη σύνθεση, συνιστάται η χρησιμοποιούμενη ποσότητα να αντιπροσωπεύει τουλάχιστον το 50% του γεμάτου όγκου της κάψουλας.

3.4.1. Ειδικά έκδοχα DiluCap: DiluCap Antioxi και DiluCap OD

Αναφορικά με τα έκδοχα της σειράς Dilucap, τα DiluCap SLD και DiluCap PSD χρησιμοποιούνται συνήθως για τα περισσότερα APIs με την προϋπόθεση ότι δεν απαιτούν ειδικά χαρακτηριστικά χειρισμού. Εάν, όμως, ένα API είναι πολύ υγροσκοπικό, το DiluCap Hygro είναι το κατάλληλο, εάν απαιτεί εκτεταμένη αποδέσμευση, κατάλληλο είναι το DiluCap SR.

Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα δύο περιπτώσεις που απαιτούν προσοχή κατά την επιλογή εκδόχου: όταν το API είναι πολύ ευαίσθητο στην οξείδωση όπου κατάλληλο είναι το DiluCap Antioxi και στην περίπτωση που είναι επιθυμητή η από του στόματος απορρόφηση, όπου κατάλληλο είναι το DiluCap OD.

DiluCap Antioxi

Η οξείδωση είναι μια διαδικασία που οδηγεί σε αποσύνθεση της πρώτης ύλης, με επακόλουθη συνέπεια, την απώλεια της δράσης της. Το φως, ο αέρας, η θερμότητα, οι ρύποι και το pH αποτελούν παράγοντες που πυροδοτούν τη διαδικασία της οξείδωσης. Ο μηχανισμός οξείδωσης ξεκινά με το σχηματισμό των λεγόμενων ελεύθερων ριζών.

Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που αναστέλλουν την οξειδωτική φθορά (καταστροφή από τη δράση του οξυγόνου) φαρμακευτικών προϊόντων, που παρεμβαίνουν και περιορίζουν τη τάγγιση στα έλαια και λίπη ενώ αποτρέπουν και την αδρανοποίηση φαρμάκων.

Ειδικότερα, τα αντιοξειδωτικά δρουν διαταράσσοντας το σχηματισμό αλυσίδων ελευθέρων ριζών, επιβραδύνοντας ή αναστέλλοντας την οξείδωση οργανικών ή ανόργανων ενώσεων με αποτέλεσμα να εμποδίζουν την έναρξη και εξάπλωση αντιδράσεων οξείδωσης.

Κατά την ανάπτυξη και παρασκευή στερεών από του στόματος χορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν APIs με πιθανή ευαισθησία στην οξείδωση, είναι απαραίτητη η χρήση εκδόχων που περιέχουν αντιοξειδωτικά, προκειμένου να επιτευχθεί σταθερότητα κατά τη χρήση και αποθήκευση του προϊόντος.

Το DiluCap Antioxi είναι ένα αντιοξειδωτικό έκδοχο που αναπτύχθηκε προκειμένου να συνδυάζεται με APIs που είναι ευαίσθητα στην οξείδωση, εξασφαλίζοντας παράλληλα επαρκή βιοδιαθεσιμότητα των δραστικών συστατικών, χωρίς αρνητικές επιπτώσεις στη διαλυτότητα και στη διαπερατότητά τους.

Αντιπροσωπεύει μια πρακτική λύση για την προετοιμασία σταθερών και αποτελεσματικών γαληνικών καψουλών. Η σύνθεσή του περιλαμβάνει συστατικά με αντιοξειδωτικό ρόλο και επιθυμητά χαρακτηριστικά ροής κατά την πλήρωση σκληρών καψουλών.

DiluCap OD

Στερεές φαρμακευτικές μορφές όπως οι ανοιγόμενες κάψουλες ή οι διασπειρόμενες στο στόμα κάψουλες, έχουν ως στόχο να ξεπεράσουν τυχόν δυσκολίες στην κατάποση σε ειδικές ομάδες ασθενών και αποτελούν μία καλή εναλλακτική λύση για την αύξηση της συμμόρφωσης του ασθενούς, και ως εκ τούτου, την επιτυχία των θεραπειών.

Σε αυτό το πλαίσιο, οι ανοιγόμενες κάψουλες μπορούν είτε να καταποθούν είτε να ανοιχθούν και να προστεθεί το περιεχόμενό τους σε ένα ημιστερεό ή υγρό τρόφιμο, όπως γιαούρτι ή χυμό. Αυτό επιτρέπει την εύκολη χορήγηση φαρμάκων σε παιδιά, ηλικιωμένους και δυσφαγικούς ασθενείς.

Ως στερεή φαρμακομορφή εξασφαλίζουν μεγαλύτερη σταθερότητα κατά τη διάρκεια της περιόδου αποθήκευσης του φαρμάκου σε σύγκριση σε υγρά σκευάσματα και επειδή επιτρέπουν την προσθήκη του περιεχομένου σε τρόφιμο ή υγρό χωρίς προβλήματα στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, βοηθούν στο να ξεπεραστούν προκλήσεις που σχετίζονται με την ανάπτυξη και χορήγηση φαρμάκων για παιδιατρικούς και γηριατρικούς ασθενείς.

Μια άλλη βολική επιλογή είναι η υπογλώσσια οδός χορήγησης. Οι διασπειρόμενες στο στόμα κάψουλες είναι ένας στρατηγικός τρόπος για την αποφυγή γαστρεντερικών επιπτώσεων, ενώ το φάρμακο εισέρχεται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και γρήγορο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Οι διασπειρόμενες στο στόμα κάψουλες μπορούν να παρασκευαστούν χρησιμοποιώντας ειδικές κάψουλες με διασπειρόμενα στο στόμα υλικά (π.χ. κάψουλες Pullulan). Αυτές οι κάψουλες μπορούν να τοποθετηθούν απευθείας κάτω από την υπογλώσσια περιοχή χωρίς προηγουμένως να ανοιχθούν. Πρέπει να περιέχουν διαλυτά έκδοχα που επιτρέπουν ταχεία αποσύνθεση και υπογλώσσια διάλυση μαζί με τα APIs.

Το DiluCap OD είναι έτοιμο προς χρήση έκδοχο, ειδικά σχεδιασμένο για την παρασκευή ανοιγόμενων ή διασπειρόμενων στο στόμα καψουλών.

Περιέχει διαλυτά και εύγευστα συστατικά που προάγουν τη διείσδυση των δραστικών συστατικών μέσω του στοματικού και υπογλώσσιου βλεννογόνου. Έχει άριστες ιδιότητες ροής και ευρεία συμβατότητα με ενεργά συστατικά που το καθιστούν πρακτικό και εύκολο στη χρήση.

4. ΑΠΟΔΟΣΗ DILUCAP: ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η σειρά εκδόχων DiluCap δοκιμάστηκε εκτενώς για να διασφαλιστεί ότι όλες οι παράμετροι απόδοσης είναι επαρκείς για τις διαφορετικές κατηγορίες BCS των APIs.

4.1. Ιδιότητες ροής

Γωνία ανάπαυσης

Η γωνία ανάπαυσης χρησιμοποιείται για τη μέτρηση των δυνάμεων τριβής. Η γωνία ανάπαυσης, ή κρίσιμη γωνία ανάπαυσης ενός κοκκώδους υλικού είναι η πιο απότομη γωνία καθόδου ή βύθισης σε σχέση με το οριζόντιο επίπεδο στο οποίο μπορεί να συσσωρευτεί ένα υλικό χωρίς να πέφτει. Σε αυτή τη γωνία, το υλικό στην όψη της κλίσης είναι στα όρια της ολίσθησης. Η γωνία ανάπαυσης μπορεί να κυμαίνεται από 0° έως 90°. Μειώνοντας τη γωνία ανάπαυσης, η ιδιότητα ροής βελτιώνεται. Η γωνία ανάπαυσης υπολογίζεται σύμφωνα με την Εξ. 1, και ταξινομείται σύμφωνα με τον **Πίνακα 4.**

Εξ. 1 $$\theta = \tan^{-1}(h/r)$$

όπου **h** = ύψος στοίβας, **r** = ακτίνα βάσης στοίβας, και **θ** = γωνία ανάπαυσης.

Δείκτης συμπιεστότητας (Carr's compressibility index)

Ο δείκτης συμπιεστότητας Carr, γνωστός και ως δείκτης Carr, είναι ένα μέτρο της συμπιεστότητας μιας σκόνης και χρησιμοποιείται συχνά στη φαρμακευτική επιστήμη. Ένας μικρός αριθμητικός δείκτης Carr σημαίνει ότι η φαινόμενη πυκνότητα και η πυκνότητα στοιβάσεως είναι αριθμητικά κοντά. Ένας μεγάλος δείκτης Carr, από την άλλη πλευρά, φανερώνει ότι οι διασωματιδιακές αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές, οδηγώντας σε σημαντικές διαφορές μεταξύ φαινόμενης πυκνότητας και πυκνότητας στοιβάσεως.

Ο δείκτης συμπιεστότητας Carr υπολογίζεται σύμφωνα με την Εξ. 2, και ταξινομείται σύμφωνα με τον **Πίνακα 5.**

Εξ. 2 $$C = 100\,\frac{\rho T - \rho B}{\rho T}$$

όπου ρT = πυκνότητα στοιβάσεως και ρB = φαινόμενη πυκνότητα.

Πίνακας 4. Κατηγοριοποίηση γωνίας ανάπαυσης.[4]

Γωνία ανάπαυσης	Ιδιότητες ροής
< 25º	Πολύ καλές
25º - 30º	Καλές
30º - 45º	Περιορισμένες (αποδεκτές)
>45º	Κακές

Πίνακας 5. Ο δείκτης συμπιεστότητας Carr (CI) ως δείκτης ιδιοτήτων πλήρωσης κάψουλας.[4]

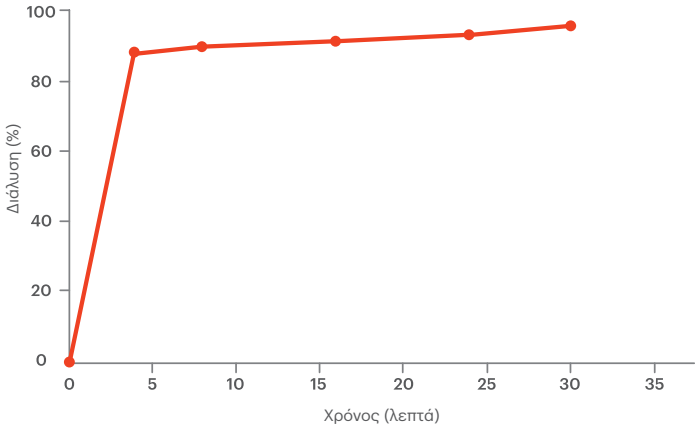
% δείκτης Carr	Τύπος ροής
< 15	Ελεύθερη ροή
15-25	Καλές
25-35	Αποδεκτός/κακός
> 35	Εξαιρετικά κακός/χωρίς ροή

Πίνακας 6. Δυνατότητα ροής της σειράς εκδόχων DiluCap.

Έκδοχα	Φαινόμενη πυκνότητα (g/mL)	Πυκνότητα στοιβάσεως (g/mL)	Δείκτης Carr (%)	Τύπος ροής	Γωνία ανάπαυσης (°)	Ιδιότητες ροής
DiluCap SLD	0.5045	0.5766	12.50	Ελεύθερη ροή	28.89	Καλή
DiluCap PSD	0.4261	0.5114	16.68	Καλή ροή	31.70	Αποδεκτή
DiluCap SR	0.3833	0.4815	20.39	Καλή ροή	32.17	Αποδεκτή
DiluCap Hygro	0.4971	0.5800	14.29	Ελεύθερη ροή	31.83	Αποδεκτή
DiluCap Antioxi	0.4620	0.5429	14.90	Ελεύθερη ροή	35.15	Αποδεκτή
DiluCap OD	0.4463	0.4892	8.8	Ελεύθερη ροή	28.72	Καλή

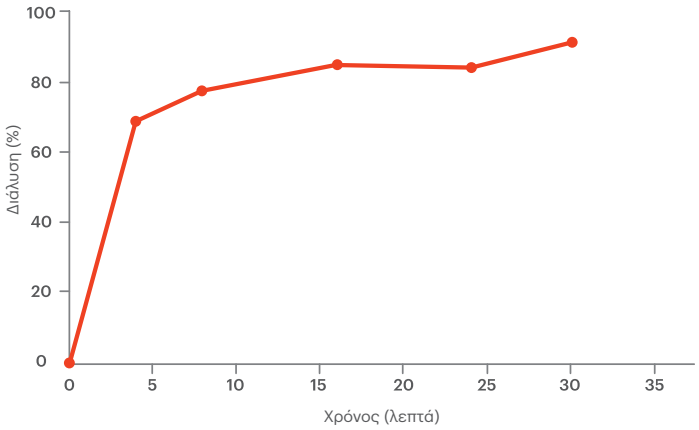
4.2. Προφίλ διάλυσης (βιοφαρμακευτικές μελέτες)

4.2.1 DiluCap SLD



Χρόνος (λεπτά)	Διάλυση (%)
4	87.97
8	89.61
16	90.97
24	92.98
30	95.61

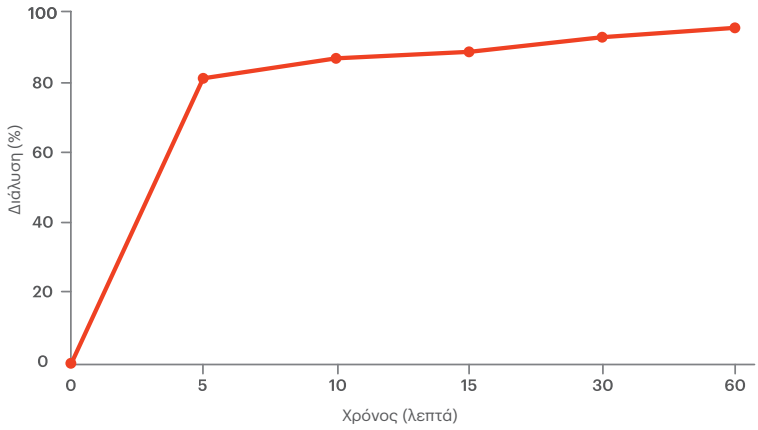
Σχήμα 4. Προφίλ διάλυσης καψουλών αμλοδιπίνης (βεσυλικής) (BCS III/I) 5 mg σε συνδυασμό με DiluCap SLD. Ανοχή: τουλάχιστον 75% της αναγραφόμενης ποσότητας να διαλύεται.



Χρόνος (λεπτά)	Διάλυση (%)
4	69.05
8	77.51
16	84.97
24	84.32
30	91.45

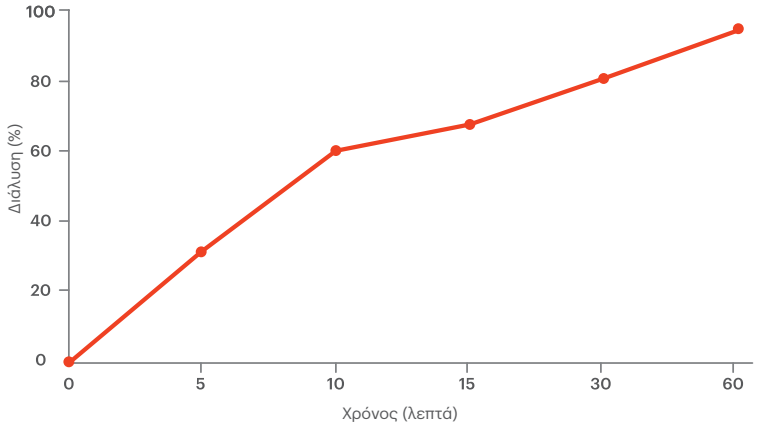
Σχήμα 5. Προφίλ διάλυσης καψουλών μεσυλικής δοξαζοσίνης (BCS I) 4 mg σε συνδυασμό με DiluCap SLD. Ανοχή: τουλάχιστον 70% της αναγραφόμενης ποσότητας να διαλύεται.

4.2.2 DiluCap PSD



Χρόνος (λεπτά)	Διάλυση (%)
5	81.95
10	87.42
15	89.38
30	93.39
60	96.33

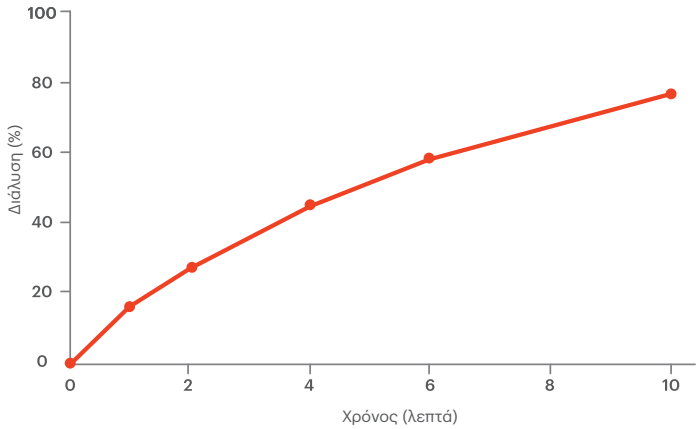
Σχήμα 6. Προφίλ διάλυσης καψουλών φουροσεμίδης (BCS IV/II) 40 mg σε συνδυασμό με DiluCap PSD. Ανοχή: τουλάχιστον 80% της αναγραφόμενης ποσότητας να διαλύεται.



Χρόνος (λεπτά)	Διάλυση (%)
5	31.75
10	60.51
15	67.65
30	80.75
60	94.97

Σχήμα 7. Προφίλ διάλυσης καψουλών καρβαμαζεπίνης (BCS II) 200 mg σε συνδυασμό με DiluCap PSD. Ανοχή: τουλάχιστον 75% της αναγραφόμενης ποσότητας να διαλύεται.

4.2.3. DiluCap SR

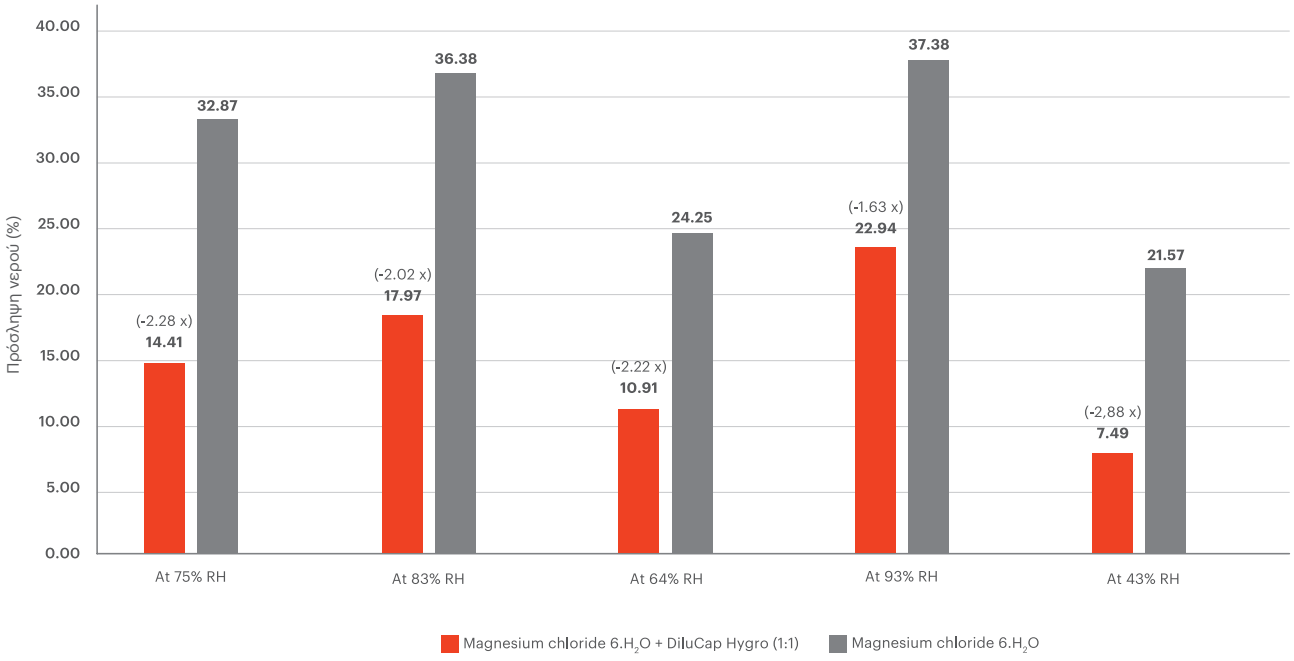


Χρόνος (λεπτά)	Διάλυση (%)
1	16.28
2	27.27
4	45.10
6	58.23
10	76.66

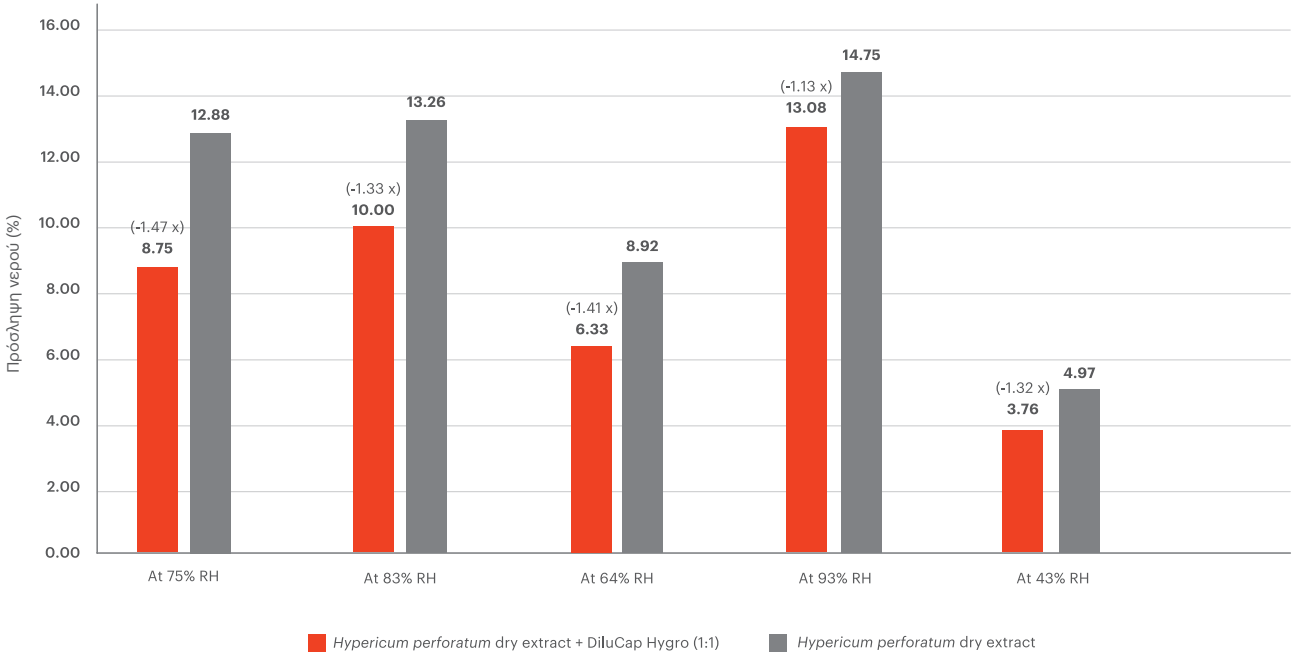
Σχήμα 8. Προφίλ διάλυσης καψουλών νατριούχου δικλοφενάκης 50 mg σε συνδυασμό με DiluCap SR. Ανοχές: σε 1 ώρα το πολύ 28% της αναγραφόμενης ποσότητας να διαλύεται· σε 2 ώρες, 20% έως 40%. σε 4 ώρες, 35% έως 60%. σε 6 ώρες, 50% έως 80%. σε 10 ώρες, τουλάχιστον 65%.

4.3. Πρόσληψη νερού (υγροσκοπικότητα)

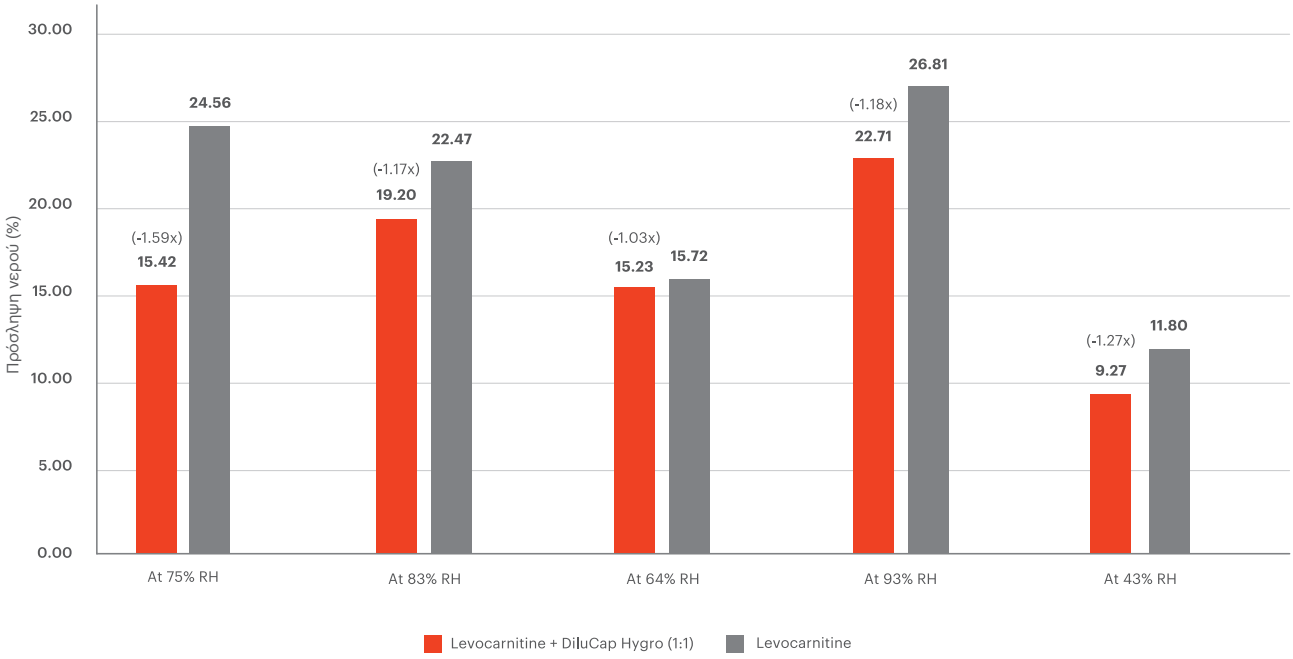
4.3.1 DiluCap Hygro



Σχήμα 9. Διαφορές στην πρόσληψη νερού του χλωριούχου μαγνησίου εξαϋδρικού όταν είναι μόνο του ή σε μείγμα 1:1 με DiluCap Hygro, σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας.



Σχήμα 10. Διαφορές στην πρόσληψη νερού ξηρού εκχυλίσματος Hypericum Perforatum όταν είναι μόνο του ή σε μείγμα 1:1 με DiluCap Hygro, σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας.



Σχήμα 11. Διαφορές στην πρόσληψη νερού της λεβοκαρνιτίνης όταν είναι μόνο της ή σε μείγμα 1:1 με DiluCap Hygro, σε διαφορετικές συνθήκες υγρασίας.

4.4. Περιεκτικότητα σε υγρασία ισορροπίας

Η περιεκτικότητα σε υγρασία ισορροπίας (EMC) ενός υλικού που εισάγεται σε διαφορετικά περιβάλλοντα με συγκεκριμένη σχετική υγρασία αντανακλά την περιεκτικότητα σε υγρασία την οποία το υλικό ούτε κερδίζει ούτε χάνει υγρασία. Το EMC υπολογίζεται σύμφωνα με την εξ. 3, και ταξινομείται σύμφωνα με τον **Πίνακα 7.**

$$\text{Εξ. 3} \qquad EMC = \frac{P}{P + 100} \text{ X } 100$$

όπου **P** είναι το ποσοστό υγρασίας σε ξηρή βάση, υπολογιζόμενο σύμφωνα με την Εξ. 4.

$$\text{Εξ. 4} \qquad P = \frac{\left[W \text{ x } \frac{A}{100}\right] \pm B \text{ x } 100}{W - \left[W \text{ x } \frac{A}{100}\right]}$$

όπου **W** είναι το αρχικό βάρος δείγματος (σε γραμμάρια), **A** είναι το αρχικό ποσοστό υγρασίας, και **B** είναι η μεταβολή του βάρους ισορροπίας (σε γραμμάρια).

Πίνακας 7. Ταξινόμηση των σκονών ανάλογα με την περιεκτικότητά τους σε υγρασία ισορροπίας.[6]

Κατηγορία	Χαρακτηριστικό
I (μη υγροσκοπικό)	Ουσιαστικά δεν παρατηρείται αύξηση της υγρασίας σε σχετική υγρασία κάτω του 90%. Επιπλέον, η αύξηση της περιεκτικότητας σε υγρασία μετά από αποθήκευση για μία εβδομάδα πάνω από το 90% R.H. είναι μικρότερη από 20%.
II (ελαφρώς υγροσκοπικό)	Ουσιαστικά δεν παρατηρείται αύξηση της υγρασίας σε σχετική υγρασία κάτω του 80%. Η αύξηση της περιεκτικότητας σε υγρασία μετά από αποθήκευση για μία εβδομάδα πάνω από 80% R.H. είναι μικρότερη από 40%.
III (μέτρια υγροσκοπικός)	Η περιεκτικότητα σε υγρασία δεν αυξάνεται πάνω από 5% μετά την αποθήκευση σε σχετική υγρασία κάτω από 60%. Η αύξηση της περιεκτικότητας σε υγρασία μετά την αποθήκευση για μία εβδομάδα πάνω από το 80% R.H. είναι μικρότερη από 50%.
IV (πολύ υγροσκοπικός)	Η αύξηση της υγρασίας μπορεί να συμβεί σε σχετική υγρασία τόσο χαμηλή όσο 40 έως 50%. Η αύξηση της περιεκτικότητας σε υγρασία μετά από αποθήκευση για μία εβδομάδα πάνω από 90% R.H. μπορεί να υπερβαίνει το 30%.

4.4.1 DiluCap OD

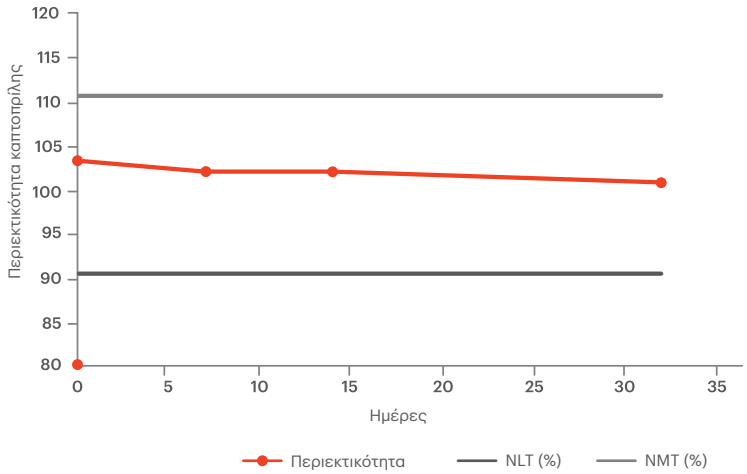
Πίνακας 8. Αποτελέσματα της μελέτης για την περιεκτικότητα σε υγρασία ισορροπίας (EMC) με το DiluCap OD.

Περιεκτικότητα σε υγρασία ισορροπίας (EMC) - Πρόσληψη υγρασίας						
Συνθήκη υγρασίας	33% RH	43% RH	64% RH	75% RH	83% RH	93% RH
Dilucap OD	0.25%	0.42%	0.32%	0.04%	0.02%	<0.01%

Το DiluCap OD μπορεί να θεωρηθεί κατηγορίας I σύμφωνα με την ταξινόμηση EMC, επομένως είναι μη υγροσκοπικό (η αύξηση του βάρους σε περιβάλλοντα με RH μικρότερη από 90% είναι <20%).

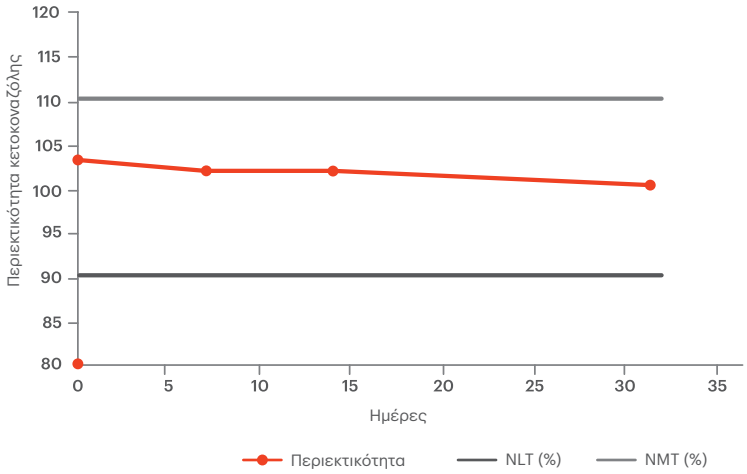
4.5. Μελέτη σταθερότητας

4.5.1 DiluCap Antioxi



Ημέρες	Μέση Περιεκτικότητα (%)
0	104.22
7	103.08
14	103.91
32	102.58

Σχήμα 12. Επιταχυνόμενη μελέτη σταθερότητας καψουλών καπτοπρίλης 50 mg σε συνδυασμό με DiluCap Antioxi. Η μελέτη διεξήχθη στους 55°C και 75% RH. Προσδιορισμός: Οι κάψουλες καπτοπρίλης να περιέχουν όχι λιγότερο από 90,0% και όχι περισσότερο από 110,0% της αναγραφόμενης ποσότητας καπτοπρίλης ($C_9H_{15}NO_3S$).[4] Λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας του θαλάμου που χρησιμοποιήθηκε και της περιόδου αξιολόγησης της επιταχυνόμενης μελέτης, **η ελάχιστη διάρκεια ζωής καψουλών καπτοπρίλης 50 mg σε συνδυασμό με DiluCap Antioxi υπολογίστηκε σε τουλάχιστον 186 ημέρες** (Q_{10}=1.8).[7]



Ημέρες	Μέση Περιεκτικότητα (%)
0	102.77
7	101.70
14	101.69
32	100.36

Σχήμα 13. Επιταχυνόμενη μελέτη σταθερότητας καψουλών κετοκοναζόλης 200 mg σε συνδυασμό με DiluCap Antioxi. Η μελέτη διεξήχθη στους 55°C και 75% RH. Προσδιορισμός: Οι κάψουλες κετοκοναζόλης να περιέχουν όχι λιγότερο από 90,0% και όχι περισσότερο από 110,0% της αναγραφόμενης ποσότητας κετοκοναζόλης ($C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$). Λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες θερμοκρασίας και υγρασίας του θαλάμου που χρησιμοποιήθηκε και της περιόδου αξιολόγησης της επιταχυνόμενης μελέτης, **η ελάχιστη διάρκεια ζωής καψουλών κετοκοναζόλης 200 mg σε συνδυασμό με DiluCap Antioxi υπολογίστηκε σε τουλάχιστον 186 ημέρες** (Q_{10}=1.8).[7]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Chan M. The Effect of a Source Change for an Active Pharmaceutical Ingredient (API) or Excipient on the Finished Drug Product. Published online 2016.
2. Chavda H, Neerumalla SK, Patel A, Poptani S. Excipients: The Real Players behind Robust Formulation. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2019;53(1):5-7. doi: 10.5530/ijper.53.1.2 2.
Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413-420. doi:10.1023/A:1016212804288.
3. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*. 1995;12(3):413-420. doi:10.1023/A:1016212804288.
4. Podczeck F, Jones B. Pharmaceutical Capsules. 2nd ed. Pharmaceutical Press; 2004.
5. United States Pharmacopeial Convention. *United States Pharmacopeia and National Formulary*. 2021.
6. Callahan, J. C. et al. Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. Drug Development and Industrial Pharmacy, v. 8, n. 3, p. 355-369, 1982.
7. NEN - Royal Netherlands Standardization Institute. *ASTM F1980- 07.*; 2011.

Μαζί
δημιουργούμε το μέλλον
της εξατομικευμένης
θεραπείας.



Fagron Hellas
12 χλμ. Ε.Ο. Τρικάλων - Λάρισας
Τ.Κ. 42100, Τ.Θ. 32
Τρίκαλα, Ελλάδα

T +30 24310 83633-5
F +30 24310 83615
www.fagron.gr

Fagron
personalizing
medicine