



Современные подходы к использованию ингредиентов для производства инновационных готовых лекарственных средств в отечественной фармацевтической индустрии

■ **А. Воскобойникова**, заместитель генерального директора по ВЭД ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»

Благодарность за помощь в написании статьи – Самойловой Ангелине, Вихрову Василию

Перед фармацевтической отраслью России сегодня стоит очень амбициозная и сложная задача, а именно – успешная реализация программы по импортозамещению, выполнение которой предполагает активную разработку инновационных дженериковых и оригинальных препаратов высокого качества, чтобы они могли заменить существующие на рынке импортные препараты. Иной раз это достаточно сложные технологические задачи, которые не решить без использования современных вспомогательных фармацевтических ингредиентов и их грамотного применения в производстве. Компания ЗАО «ФПК ФармВИЛАР» уже более 20 лет представляет на российском фармацевтическом рынке лидеров по производству вспомогательных субстанций и готова поделиться знаниями и умениями своих партнеров, а также собственным накопленным опытом, чтобы помочь отечественным предприятиям в решении задач импортозамещения.

Развитие фармацевтической индустрии не стоит на месте. Помимо разработки различных препаратов, появляются и распространяются также новые методы и технологии производства. В данной статье мы рассмотрим некоторые последние тренды, которые прослеживаются на данный момент в области фармацевтической технологии, такие как создание порошковых ингаляторов, улучшение растворимости лекарства при помощи твердой дисперсии, а также лекарственные формы для педиатрической практики.

1. Использование специфических сортов лактозы в качестве носителя лекарственного средства в порошковых ингаляторах

Ингаляционный путь считается наиболее эффективным способом доставки лекарственных препаратов при бронхолегочных заболеваниях: препарат непосредственно

направляется к месту своего действия – в дыхательные пути. Устройство (система) доставки аэрозоля в дыхательные пути влияет на эффективность действия препарата не меньше, чем его химическая структура. Необходимо, чтобы устройство доставки обеспечивало высокий уровень оседания препарата в легких, а также оставалось достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте, в том числе и при тяжелых стадиях заболевания. К основным типам систем доставки лекарственных средств относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ) и небулайзеры.

В качестве достоинств ДПИ стоит отметить легкость их применения, компактность и синхронность попадания препарата в легкие с вдохом за счет инспираторного усилия больного. Таким образом решается проблема дискоординации, характерной для ДАИ. Активность в области разработки порошковых ингаляторов связана с принятием

международного Монреальского протокола по охране озонового слоя, ограничивающего производство и использование фреонов – инертных газов-носителей, применяющихся в аэрозольных ингаляторах, – а также со стратегией ингаляционной доставки в организм некоторых препаратов, таких как пептиды, протеины, инсулин и т.д., для лечения внелегочных заболеваний. К обязательным элементам всех порошковых ингаляторов относят контейнер с порошком, систему для дозирования препарата, систему для дезинтеграции крупных частиц и мундштук. Основная технологическая проблема при разработке таких ингаляторов – несоответствие между размером частиц, способных достигать дыхательные пути (менее 5 мкм), и размером частиц, которые необходимы для функционирования самого ингалятора (30-300 мкм). Обычно для противодействия электростатическим и Ван-дер-Вальсовым силам, из-за которых мелкие частицы препарата собираются в агрегаты, используют лактозу в качестве носителя для лекарственного препарата. Для использования в ДПИ ингаляционная лактоза должна соответствовать определенным критериям: должна гомогенно смешиваться с низкими дозами препарата, чтобы такой смесью в дальнейшем можно было беспрепятственно заполнить резервуар ингалятора; отделяться от лекарства при вдыхании, способствуя попаданию препарата в легкие пациента. Прежде чем лактозу можно будет использовать в составе ингаляционных препаратов, она должна пройти ряд дополнительных тестов, которые не требуются при производстве лактозы для других лекарственных форм. В первую очередь необходимо тщательней



изучить чистоту вспомогательной субстанции, включая контроль соотношения альфа- и бета-изомеров, содержания сопутствующих примесей, таких как другие сахара (глюкоза, галактоза) или фрагменты белков, а также количества аморфной лактозы.

Глобальный лидер по производству лактозы – компания **DFE Pharma** (Германия) – путем использования различных технологий, от просеивания до микронизации, разработала специализированные сорта под торговыми наименованиями **Lactohale®** и **Respitose®**, которые идеально подходят для использования в порошковых ингаляторах. При создании данных сортов компания DFE Pharma руководствовалась принципом «встроенного» качества (QbD – Quality by Design), тесно сотрудничая с производителями ДПИ. Сорта ингаляционной лактозы данного производителя выпускаются на двух заводах в Нидерландах, сертифицированных в соответствии со строгими требованиями, предъявляемыми FDA (Таблица 1).

2. Улучшение растворимости лекарств в воде при помощи производных целлюлозы

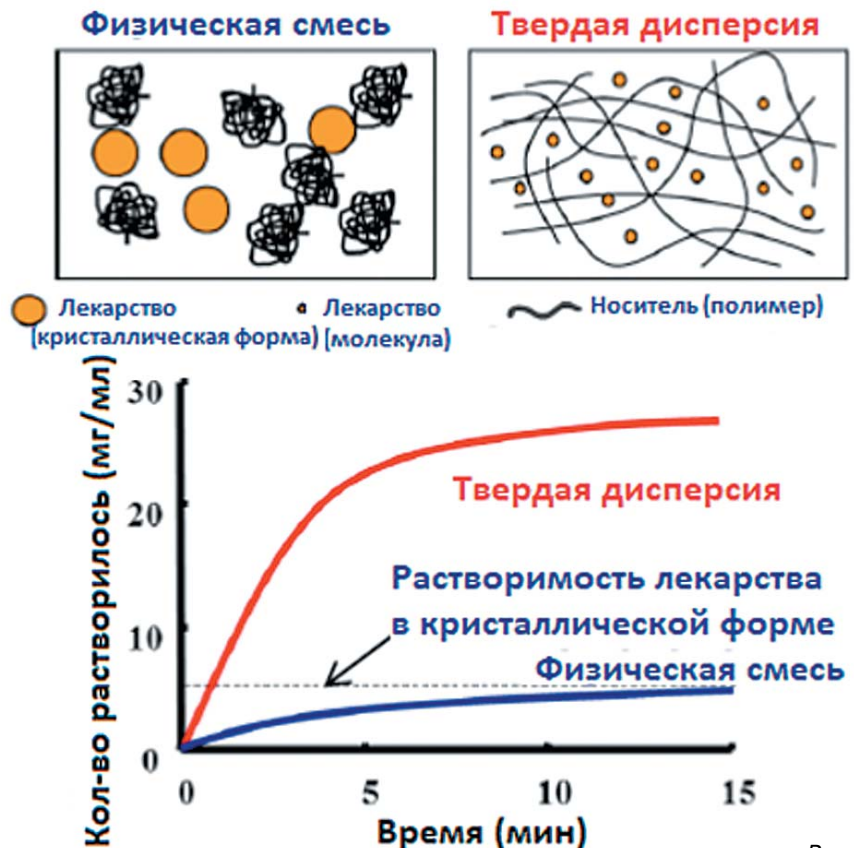
Плохая растворимость лекарств в воде является одной из самых распространенных проблем при создании как оригинальных, так и дженериковых рецептур. Более 40% новых АФИ практически нерастворимы в воде. Преобразования, к которым прибегают разработчики с целью улучшить растворимость ЛС, можно разделить на две основные группы: физические и химические. К физическим преобразованиям относят микронизацию, комплексобразование, полиморфную модификацию и твердую дисперсию (аморфную модификацию). К химическим модификациям относят преобразование АФИ в растворимое пролекарство или соль. Микронизация не всегда подходит в качестве способа увеличения скорости растворения и абсорбции лекарственных веществ, так как при микронизации происходит значительное увеличение удельной поверхности частиц и вместе с тем усиление сил Ван-дер-Вальсова притяжения между неполярными молекулами, что способствует процессам агломерации и агрегации. В данной статье мы рассмотрим применение производных

Таблица 1

| Исходный материал | Наименование продукта | | Отличия |
|---------------------------|-----------------------|------------------|---|
| | Lactohale® | Respitose® | |
| Просеянная лактоза | Lactohale® 100 | | Хорошая текучесть, можно регулировать содержание мелкой фракции, средний размер частиц более 100 микрон |
| | | Respitose® SV010 | Относительно широкий диапазон распределения частиц по размеру |
| Измельченная лактоза | Lactohale® 200 | Respitose® SV003 | Узкий диапазон распределения частиц по размеру |
| | | Lactohale® 201 | Строго контролируемый средний размер частиц менее 50 микрон |
| Микронизированная лактоза | Lactohale® 300 | Respitose® ML001 | Относительно широкий диапазон распределения частиц по размеру |
| | | Respitose® ML006 | Узкий диапазон распределения частиц по размеру |
| | | | Применяется в качестве высокодисперсной фракции при разработке специальных смесей на заказ, а также для получения агломератов лекарственного вещества и тонкодисперсных частиц лактозы, средний размер частиц менее 5 микрон. |

целлюлозы производства компании **Shin-Etsu PFMD GmbH** (Япония/Германия) в качестве носителя при создании твердой дисперсии – перспективного способа увеличения растворимости и биодоступности лекарственных средств.

Твердая дисперсия – это «молекулярная матрица», состоящая из полимера и лекарства и обладающая значительно лучшей растворимостью, чем АФИ в свободном состоянии (Рис.1). Подготовить твердую дисперсию можно



Собственность компании Shin-Etsu

Рисунок 1

Подготовка твердой дисперсии



Рисунок 2

различными методами. При использовании сушки распылением лекарство и полимер-носитель растворяют совместно в общем растворителе и затем высушивают распылением. Также растворитель, содержащий в себе как АФИ, так и полимер в растворенном виде, можно нанести на ядра из лактозы путем грануляции в псевдооживленном слое или другим доступным методом. (Рис. 2)

Перспективным считается метод экструзии горячего расплава (НМЕ), при котором порошковая смесь полимера и лекарства подвергаются экструзии при высоких температурах и, при необходимости, перемалывают. Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат-сукцинат (AQOAT) производства компании Shin-Etsu – оптимальный полимер для данной технологии. AQOAT предотвращает повторную кристаллизацию, а также обладает низкой гигроскопичностью, таким образом позволяя

поддерживать хорошую степень растворимости даже при длительном хранении. Проведенные с рядом активных субстанций (нифедипин, гризеофульвин) исследования продемонстрировали наибольшую эффективность ГПМЦ-АС в качестве агента для улучшения растворимости лекарства по сравнению с другими эфирами целлюлозы. Компания Shin-Etsu предоставляет различные сорта, в зависимости от уровня pH, при котором должно произойти растворение лекарства (Таблица 2).

3. Разработка лекарственных форм (мини-таблеток) для педиатрии

Лекарственные формы для использования в педиатрической практике должны отвечать ряду жестких требований в связи с анатомо-физиологическими и психологическими особенностями детей.

Необходимо учитывать то, что не все системы организма ребенка достаточно развиты, а также высокую чувствительность к неприятному вкусу и запаху, особенно при разработке твердых лекарственных форм. К тому же важно соблюдение точности при дозировании лекарственного вещества в зависимости от возраста. Лекарственные формы должны быть удобны в применении, обладать высокой биодоступностью, стабильностью, отсутствием алергизирующего или токсического действия, а использующиеся в них вспомогательные вещества – индифферентны и безопасны. В таких препаратах должны отсутствовать вещества, влияющие на рост или развитие тканей, снижающие иммунитет, а также консерванты и красители.

Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств опубликовало «Руководство по фармацевтической разработке лекарственных средств в педиатрии», в котором отмечается необходимость разработки препаратов в форме мини-таблеток в связи с удобством их применения у детей. Диаметр мини-таблеток должен быть не более 3 мм, а содержание в них активных ингредиентов может достигать 55% от веса таблетки. Мини-таблетки легко глотать, и они позволяют постепенно корректировать дозировку для пациента. Облегчение дозирования достигается путем использования специального дозатора.

Изомальт производства компании **Beneo** (Германия) давно доказал свою безопасность в качестве субстанции для производства пищевой и фармацевтической продукции. Он широко используется как сахарозаменитель в кондитерских изделиях и жевательных резинках. Компания Beneo также производит фармацевтический сорт изомальта под торговым названием GaleniQ® – высококачественного наполнителя-связующего для лекарственных форм для детей от трех лет.

GaleniQ® обладает низкой гигроскопичностью и совместим со всеми АФИ. Сорта galeniQ® могут быть использованы при различных методах изготовления лекарственных форм. Например, сорта galeniQ® 720 и galeniQ® 721 специально разработаны для получения таблеток методом прямого прессования. Данные сорта состоят из агломератов частиц.

Таблица 2

| Сорта | Частицы ¹ | Типичное значение (допустимый диапазон) содержание групп ² [%] | | | | Вязкость [мПа*с] ³ | Растворимость pH ³ |
|-------|----------------------|---|--------------|-------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | Ацетат [%] | Сукцинат [%] | Метокси [%] | Гидроксипропокси [%] | | |
| AS-LF | Мелкие | 8 | 15 | 23 | 7 | 3 (2.4-3.6) | >5.5 |
| AS-LG | Крупные | (5.0-9.0) | (14.0-18.0) | (20.0-24.0) | (5.0-9.0) | | |
| AS-MF | Мелкие | 9 | 11 | 23 | 7 | 3 (2.4-3.6) | >6.0 |
| AS-MG | Крупные | (7.0-11.0) | (10.0-14.0) | (21.0-25.0) | (5.0-9.0) | | |
| AS-HF | Мелкие | 12 | 7 | 23 | 7 | 3 (2.4-3.6) | >6.5 |
| AS-HG | Крупные | (10.0-14.0) | (4.0-8.0) | (22.0-24.0) | (6.0-10.0) | | |

¹Примерный размер частиц: мелкие 5мкм/крупные = 0,5мм

²Метод анализа соответствует монографии NF

³Исходя из времени растворения пленки в буфере МакИлвайнеса (лимонная кислота с Na₂HPO₄)

ведущий дистрибьютор крупнейших мировых производителей
вспомогательных веществ для фармацевтических производств в России и
странах СНГ.

ПРЕДСТАВЛЯЕТ ПРОДУКЦИЮ КОМПАНИЙ:

ShinEtsu  DFE **pharma**  Dr. Paul Lohmann®

High value mineral salts

 **EVONIK**
INDUSTRIES

beneo
pharma


IMERYS

IMIFABY
TALC™


IOI EDIBLE OILS


ROQUETTE

CaMg
CALMAGS


PURAC
pure by nature

Мы не просто поставляем высококачественное сырье,
Мы предлагаем бизнес-решение!



Мы предлагаем полный комплекс услуг по контрактному производству:

- Таблетки (в том числе покрытые оболочкой и шипучие)
- Капсулы
- Саше
- Растворы, сиропы
- Растительные экстракты (сухие, жидкие и густые)
- Мягкие лекарственные формы (гели, кремы, мази)
- Премиксы

ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел./факс: +7 (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru

Производственные мощности компании и опыт позволяют нам успешно работать в области организации контрактного производства лекарственных препаратов и БАД.
Мы обеспечиваем полный цикл производства

Таблица 3

Собственность компании Велео

| Сорт | galenIQ™ 720 | galenIQ™ 721 | galenIQ™ 800 | galenIQ™ 801 | galenIQ™ 810 | galenIQ™ 900 | galenIQ™ 960 | galenIQ™ 981 |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|----------------------------------|-------------------|
| Рекомендуемое применение | Прямое прессование | Пр. прессование, порошковая смесь | Вл. грануляция, агломерация | Вл. грануляция, агломерация | Вл. грануляция, агломерация | Леденцы | В капсулы, сухое смешивание, НМЕ | Покрывтия, сиропы |
| Насыпная плотность | 400 | 400 | 500 | 500 | 590 | 850 | 820 | 780 |

GalenIQ® 721 содержит более мелкие частицы, поэтому его можно использовать в порошковых смесях. GalenIQ® 720 и galenIQ® 721 можно использовать для изготовления сухих суспензий и саше. Различные сорта изомальта прекрасно подходят для улучшения вкуса растворимых во рту таблеток (ODT). Просеянный сорт galenIQ® 960 предпочтительно использовать для наполнения капсул и при создании пеллет. Тонкоизмельченные сорта galenIQ® 800, galenIQ® 801, galenIQ® 810 отлично подходят для влажной грануляции, а также рекомендованы в качестве агентов для приготовления пленочных оболочек, не содержащих сахар. Просеянный сорт galenIQ® 960 также рекомендуется использовать для создания покрытий без сахара. Оболочки с сортами galenIQ отличаются превосходной адгезией к таблетке, тем самым уменьшается время производственного процесса. Стоит отметить, что galenIQ® 960 можно использовать и для улучшения вкуса сиропов, которые часто используются в педиатрической практике (Таблица 3).

Помимо прочего, в портфеле компании имеется продукт galenIQ® 990, специально разработанный для производства леденцов. Сорта galenIQ® некариогенны, подходят для диабетиков, а профиль сладости достаточно умерен.

При производстве мини-таблеток могут возникнуть трудности, связанные с малыми размерами этой лекарственной формы, например, колебание массы, время дезинтеграции, однородность дозирования, хрупкость и прочность на разрыв. Технология создания мини-таблеток считается более сложной из-за высокого содержания действующего вещества: при заполнении пресс-формы частицы соприкасаются как друг с другом, так и с поверхностью пресс-формы, что может привести к слипанию частиц и забиванию форсунки.

Для решения данной проблемы мы предлагаем использовать новый уникальный со-процессинговый продукт – SuperTab® 40 LL – производства компании DFE Pharma (Германия), который производится по запатентованной технологии и состоит на 95% из лактозы и на 5% из лактитола моногидрата.

Такое сочетание субстанций обеспечивает продукту SuperTab® 40 LL отличную текучесть, прессуемость и крайне низкую чувствительность к лубрикантам, что значительно облегчает процесс масштабирования. Кроме того, SuperTab® 40 LL незаменим при разработке высокодозовых рецептур.

Производство компаний DFE Pharma, Shin-Etsu и Велео можно приобрести у эксклюзивного дистрибьютора – компании ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»



ЗАО «ФПК ФармВИЛАР»
г. Москва, ул. Грина, 7
Тел. / факс: (499) 372-13-23
www.pharmvilar.ru



Павильон 2, Зал 7, Стенд А203

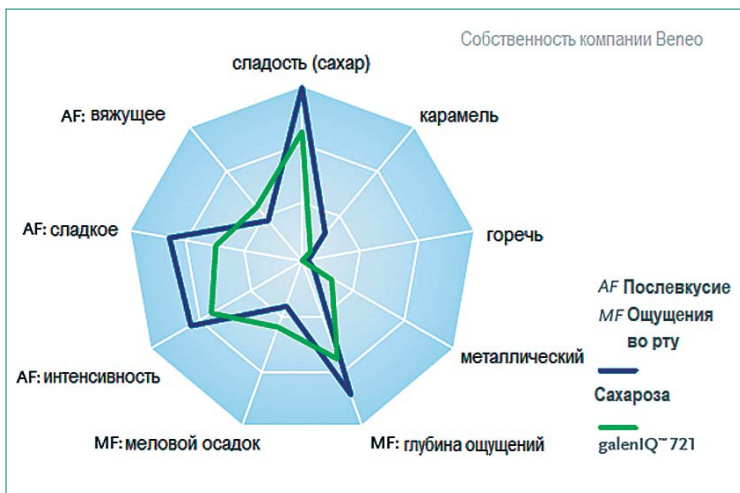


Рисунок 3

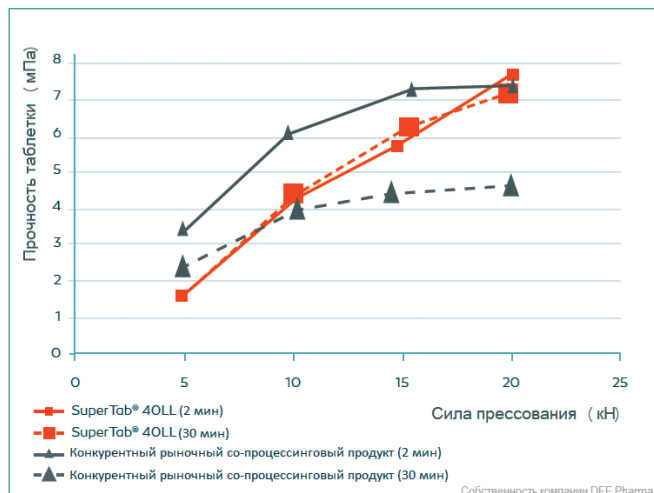


Рисунок 4