



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

И.И. Краснюк, Н.Б. Демина,
М.Н. Анурова, Н.Л. Соловьева

БИОФАРМАЦИЯ,

ИЛИ ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И ОБОСНОВАНИЯ ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 314 ЭКУ от 19 апреля 2018 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

Основы фармацевтической разработки

В 2005 г. Международной конференцией по гармонизации (*International Conference of Harmonization — ICH*) технических требований к регистрации лекарственных средств для человека был создан документ *ICH Q8 Pharmaceutical Development* («Фармацевтическая разработка»), который содержит понятие жизненного цикла лекарственного средства и алгоритм его разработки.

Фармацевтическая разработка — это комплексные экспериментальные исследования, направленные на научное обоснование состава лекарственного препарата в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля в целях обеспечения необходимых функциональных характеристик, а также выбора упаковочных материалов. Эти исследования следует осуществлять в течение жизненного цикла продукции в целях создания качественного препарата, его регистрации и обеспечения надлежащего качества при серийном производстве.

Структура ICH представлена на рис. 19.

Этапы фармацевтической разработки

В фармацевтической разработке можно выделить несколько этапов.

- ▶ Предпроектное изучение.
- ▶ Разработка рецептуры и технологии производства лекарственной формы.
- ▶ Производство образцов для клинических испытаний.
- ▶ Разработка системы доставки (где это уместно).
- ▶ Разработка и масштабирование технологии производства.
- ▶ Разработка аналитических методов контроля.

Первый этап фармацевтической разработки направлен на изучение физико-химических свойств фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для определения критических характеристик исходных материалов, которые могут повлиять на качество продуктов. Изучают физико-химические и технологические свойства материалов, в частности, такие как гранулометрический состав, содержание влаги, полиморфизм и др. Для контроля над свойствами субстанций

Подавляющее большинство новых препаратов разрабатывается в Западной Европе, Японии и Соединенных Штатах Америки, и поэтому при создании ИСН было соглашение об ограничении сферы ее деятельности этими тремя регионами.

ИСН состоит из 6 непосредственно вовлеченных Сторон (ICH Parties), трех Наблюдателей (Observers) и IFPMA. Стороны являются членами-учредителями, представляют регулярные органы (regulatory bodies) и научно-исследовательскую фармацевтическую промышленность Европейского союза, Японии и США

Стороны

EU European Union

EFPIA European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

MHLW Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

JPMA Japan Pharmaceutical Manufacturers Association

FDA Food and Drug Administration, USA

PhRMA Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Наблюдатели

ВОЗ

EFTA European Free Trade Association

Канада (представленная в лице **Health Canada**)

Наблюдатели не имеют права голоса и выступают как посредники между ИСН и странами вне регионов ИСН

IFPMA (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations) — некоммерческая, неправительственная организация, представляющая национальные промышленные ассоциации и компании как развитых, так и развивающихся стран.

Члены IFPMA — исследовательские компании в областях фармацевтики, биотехнологии и производства вакцин. IFPMA тесно связана с ИСН, являясь ключевой позицией в обеспечении контактов с исследовательской промышленностью вне регионов ИСН, IFPMA формирует Секретариат ИСН

Рис. 19. Структура Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (схема)

применяют различные методы исследований. Результаты такого изучения используют при разработке спецификаций входного контроля, а также для выбора поставщиков субстанций.

На этапе разработки рецептуры и технологии производства лекарственной формы определяют совместимость субстанций и вспомогательных веществ, критические параметры полупродуктов и технологического процесса, а также отклонения от этих параметров, в пределах которых качество готового продукта, включая его стабильность, будет считаться приемлемым. Контроль за такими ключевыми параметрами позволяет создать препарат, постоянно соответствующий своим спецификациям, минимизировать претензии регуляторов, а также способствовать переходу от серийного производства к непрерывному.

По результатам устанавливают критические точки и допуски для поэтапного контроля, а также спецификации готового продукта. В настоящее время предъявляют более строгие требования к спецификациям оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. Все это требует от изготовителя глубокого понимания характеристик производства активных фармацевтических ингредиентов, вспомогательных веществ и готовых лекарственных препаратов, а также взаимодействия между характеристиками, способными сказаться на безопасности и эффективности конечного продукта.

Сведения и знания, получаемые по результатам исследования фармацевтической разработки и производственного опыта, обеспечивают научное понимание, способствующее созданию проектируемого поля, спецификаций и производственных контролей.

|| Под проектируемым полем понимают некоторое оптимальное сочетание диапазона показателей качества входных материалов и технологических условий, позволяющих на постоянной основе получать лекарственные препараты требуемого качества.

В этой связи фармацевтическая отрасль стала применять подход спланированного качества (*Quality by Design* — QbD).

Концепция спланированного качества. ICH Q8 (качество путем разработки, спланированное качество). Целью этого подхода считают создание устойчивых процессов производства, обеспечивающих получение пациентами стабильного целевого продукта (лекарственного препарата) за счет создания проектируемого поля, задающего допустимую область вариабельности, в пределах которой влияние вариаций характеристик входных материалов на конечный результат производства незначимый.

Вспомогательные вещества служат основным компонентом лекарственных препаратов. Общеизвестно, что изменчивость характеристик этих материалов может влиять на технологическую обрабатываемость, производство и функциональные характеристики продукции. Помимо этого, для понимания и контроля за качеством лекарственного средства с позиции высвобождения лекарственного вещества необходимо учитывать гетерогенность физиологических условий различных путей введения лекарственного средства и их влияние на функциональные характеристики вспомогательных веществ.

|| Вариативность процесса — зависимость выхода от производственного процесса в размерных или других измеряемых характеристиках.

Для обоснования своей безопасности и эффективности готовая лекарственная форма должна соответствовать ряду критериев, то есть своей спецификации. Отступление от этих критериев свидетельствует о вариативности готовой лекарственной формы. Если изменчивость превышает определенный порог (например, по содержанию действующих веществ или скорости его высвобождения), то может снизиться эффективность или безопасность лекарственного препарата. Вариация трудно поддается контролю, поскольку для всего характерно случайное распределение.

Подход QbD нацелен на контроль за изменчивостью с помощью:

- ▶ установления показателей качества готового лекарственного препарата, которые будут обосновывать его целевое применение;
- ▶ направленного конструирования процесса производства, а также создания проектируемого поля и стратегии контроля за качеством, которые будут обеспечивать стабильность конечных показателей.

Параметры, изменчивость которых способна снизить качество, являются высокочувствительными.

Источники изменчивости лекарственного препарата применительно к его фармацевтической разработке:

- ▶ активная фармацевтическая субстанция, вспомогательные вещества;
- ▶ параметры процесса производства;
- ▶ физико-химические свойства активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ;
- ▶ колебания параметров процесса производства, а также сложное взаимодействие параметров производства и характеристик используемых входных материалов и промежуточных продуктов.

Как видно, указанные источники вариабельности входят в перечень фармацевтических факторов, определяющих терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.

Понимание причин вариабельности лекарственного препарата и возникновения брака необходимо для предотвращения его в будущем и обеспечения бесперебойного непрерывного фармацевтического производства. Именно поэтому для контроля за результатом важно располагать фундаментальным пониманием всех характеристик входящих материалов и осуществлять их контроль.

Для того чтобы понять, какое влияние оказывают активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества на качество готовых лекарственных форм, необходимо установить связь между свойствами исходных материалов и показателем качества конечного продукта. Это требует знаний о молекулярных, структурных свойствах веществ, используемых в процессе производства, их фазовых переходов и продуктов, получаемых по результатам производства.

Так, изменение критичного для растворения показателя может не только привести к производственным или регуляторным затруднениям, но и сильно повлиять на биодоступность лекарственного вещества.

Несмотря на то что активная фармацевтическая субстанция служит основным компонентом, обеспечивающим терапевтический эффект лекарственного препарата, вспомогательные вещества могут играть важную роль в протекании процессов, предшествующих его абсорбции, и быть причиной неэффективности лекарственного препарата при недостаточном высвобождении и растворении лекарственного вещества. А поскольку вспомогательные вещества могут составлять до 90% всей массы лекарственной формы, их влияние на показатели качества может быть статистически значимым. Влияние вспомогательных веществ *in vitro* и *in vivo* на растворимость и высвобождение, а также растворение лекарственной формы может во многом определять биодоступность и биоэквивалентность.

Разнообразие вспомогательных веществ и большой диапазон возможного их содержания осложняют анализ их вариабельности.

Использование различных видов вспомогательных веществ с одинаковыми функциональными характеристиками также может вызывать затруднения, поскольку многообразие свойств материалов может сказаться на функциональных свойствах лекарственных препаратов.

Знание и контроль за вариабельностью вспомогательных веществ при фармацевтической разработке позволяют создать стабильные процессы производства готовых лекарственных форм.

Под **функциональными свойствами лекарственного препарата** (formulation performance) следует понимать те свойства готовой лекарственной формы, которые обеспечивают прицельное и своевременное высвобождение нужного количества лекарственного вещества и последующую его абсорбцию для достижения оптимального профиля его безопасности и эффективности.

Таким образом, formulation performance считают синонимом термина «биофармацевтические характеристики» лекарственного препарата.

Вариабельность вспомогательных веществ

Вариабельность вспомогательных веществ существует либо изначально, либо может привноситься извне во время их производства.

Основные причины вариабельности вспомогательных веществ:

- ▶ вариабельность источников сырья, включая вариацию окружающих условий;
- ▶ вариабельность, привносимая при промышленной обработке вспомогательных веществ.

Виды вариабельности:

- ▶ в пределах одного поставщика (внутрииндивидуальная вариабельность);
- ▶ между разными поставщиками (межиндивидуальная вариабельность).

Большинство вспомогательных веществ — природные (растительного, животного происхождения), полусинтетические, синтетические соединения, продукты биотехнологии. Это объясняется их широким использованием не только в фармацевтической промышленности, но и в пищевой, косметической, химической и других отраслях. Вследствие различного (например, природного или полусинтетического) происхождения им присуща неизбежная вариабельность, обусловленная колебаниями естественных условий: природных, региональных, сезонных. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов, получают с применением различных технологий. Они обладают различными физико-химическими свойствами.

Источник сырья для вспомогательных веществ — основной фактор вариабельности их свойств. Например, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) можно получать из древесины разных пород или хлопка. Анализ древесной МКЦ разных производителей показал значительную вариабельность химической и кристаллической структуры, а также раз-

меров частиц. Так, различие в содержании лигнина может привести к разной скорости растворения, что было подтверждено экспериментально на таблетках преднизона, произведенных с использованием МКЦ, полученной из разных источников.

Вспомогательные вещества широко используют в фармацевтической, химической и пищевой промышленности. Как правило, изготовители готовых лекарственных препаратов используют нескольких поставщиков вспомогательных веществ, соответствующих рыночным стандартам. Это может сказаться на вариабельности вспомогательных веществ и связано либо с вариабельностью природных источников, либо с разными процессами производства.

Например, установлена высокая вариабельность твердофазных свойств безводной лактозы (по таким показателям, как сыпучесть, удельная площадь поверхности, предельная прочность) между разными поставщиками, способная повлиять на функциональные характеристики и стабильность лекарственной формы в зависимости от используемого количества и взаимодействия с другими компонентами препарата. Другим примером вариабельности между двумя поставщиками служат различия в характеристической вязкости, средней молекулярной массе, среднем размере частиц и скорости поглощения воды гидроксипропилметилцеллюлозой.

Отмечена также вариабельность между сериями одного и того же вспомогательного вещества одного изготовителя. Установлено значительное влияние различных серий карбопола-943 одного и того же поставщика на скорость высвобождения гидрохлортиазида *in vitro*. Даже небольшие изменения производственных параметров вспомогательных веществ могут сказаться на функциональных свойствах лекарственного препарата. Фармакопейные спецификации/частные фармакопейные статьи на отдельные вспомогательные вещества содержат четкие требования к их подлинности, однако не содержат в полной мере требований к их функциональным характеристикам, поскольку в значительной мере зависят от конкретной создаваемой лекарственной формы.

Например, если гипромеллозу используют в качестве связующего вещества, важными функциональными свойствами служат ее вязкость и степень замещения. Если гипромеллозу используют в качестве модификатора высвобождения, необходимо дополнительно контролировать распределение по размеру частиц и сыпучесть.

В таких отраслях, как пищевая, косметическая и химическая, требования к качеству вспомогательных веществ минимальные, но они

недостаточны для фармацевтического производства, где необходимо учитывать их вариабельность свойств. Важно обеспечивать присутствие необходимых характеристик в пределах заданных диапазонов в каждой серии рассматриваемого вспомогательного вещества и учитывать, что вариабельность показателей может сохраниться даже при соответствии спецификации фармакопейной статьи.

При составлении стандартов качества необходимо учитывать роль вспомогательных веществ применительно к конкретной лекарственной форме, анализируя каждую его функцию и возможность взаимодействия с другими компонентами лекарственного препарата.

Биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ, их роль в обеспечении биодоступности

Выбор вспомогательных веществ, их количество, способ и последовательность введения при изготовлении готовой лекарственной формы играют важную роль не только для обеспечения биодоступности фармацевтической субстанции, но и для стабильности лекарственного препарата, а также его технологических характеристик. Во многих случаях вспомогательные вещества составляют большую часть лекарственных форм, принимаемых внутрь. Однако их роль также велика и при других путях введения. Они не являются инертными веществами, как считали ранее, а оказывают самостоятельное влияние на организм человека. Следовательно, выбору вспомогательных веществ уделяют большое влияние при разработке лекарственных препаратов. Особого внимания требует выбор вспомогательных веществ при разработке детских лекарственных форм, и поскольку не все вспомогательные вещества являются безопасными для детей, это также необходимо учитывать в процессе создания лекарственных препаратов для пожилых людей.

С регуляторной точки зрения выбор вспомогательных веществ также важен, поскольку определяет возможность признания лекарственного препарата воспроизведенным, определяет необходимость дополнительных контрольных процедур, например обязательного определения его содержания (если вспомогательное вещество является новым, или имеет животное происхождение, или др.).

Комплексное взаимодействие между условиями растворения *in vitro* (такие как состав, температура среды растворения, характеристики размешивания) и физиологическими факторами растворения и абсорбции

in vivo, а также функциональными характеристиками вспомогательных веществ может сказаться на биодоступности лекарственных веществ.

Вспомогательные вещества, находящиеся в среде желудочного или кишечного сока, могут изменять окружающие условия. В свою очередь, среда ЖКТ способна воздействовать на функциональные характеристики вспомогательных веществ с последующим влиянием на абсорбцию лекарственного вещества, что еще больше может увеличивать вариабельность функциональных характеристик готовой лекарственной формы.

Принимая во внимание необходимость изучения влияния фармацевтических вспомогательных веществ на свойства готовых лекарственных препаратов, в 90-е гг. XX в. создан Международный совет производителей, распределителей и потребителей фармацевтических наполнителей (*International Pharmaceutical Excipients Council — IPEC*).

Федерация IPEC — глобальная организация, которая продвигает качество фармацевтических наполнителей. Представляет пять существующих региональных международных советов по фармацевтическим наполнителям: IPEC Americas, IPEC Europe, IPEC Japan, IPEC China и IPEC India — и обеспечивает гармонизированное мнение, способствующее наилучшему использованию эксципиентов (вспомогательных веществ) в лекарственных средствах.

В настоящее время известно о способности вспомогательных веществ обеспечивать биоэквивалентность или препятствовать требуемой биодоступности. В последние годы особое внимание вызывают новые рецептуры, повышающие растворимость лекарственных веществ в воде. Они содержат вспомогательные вещества, влияющие на растворимость, проникающую способность и метаболизм лекарственного вещества. Например, для повышения растворимости малорастворимых лекарственных веществ в состав лекарственных форм в некоторых случаях включают солиubilизаторы. Однако имеются сведения о том, что эти вещества могут снижать абсорбцию вследствие образования комплексов.

Вспомогательные вещества могут влиять на межклеточные контакты, белки-переносчики и активность ферментов, время нахождения в желудке и транзита по тонкой кишке, целостность слизистой оболочки, физиологическое значение pH и моторику ЖКТ.

Вспомогательные вещества в рецептурах дженериков. Согласно рекомендациям ВОЗ, в составе воспроизведенного лекарственного препарата допускается использование вспомогательных веществ, даже

если именно таких веществ нет в оригинальном препарате, но только в том случае, если эти вспомогательные вещества используют в составе аналогичных лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах — членах ИСН и содержащих такую же активную фармацевтическую субстанцию.

На биодоступность могут влиять даже изменение содержания вспомогательных веществ или добавление нового вспомогательного вещества в воспроизведенный лекарственный препарат. Например, добавление натрия лаурилсульфата в воспроизведенный лекарственный препарат алендроновой кислоты (алендроновая кислота относится к бисфосфонатам, содержащим азот, и служит синтетическим аналогом пирофосфата, главного вещества кости) приводило к 5–6-кратному повышению ее биодоступности и, следовательно, *биоНЕэквивалентности*.

Вспомогательные вещества способны влиять на проникающую способность, а значит, и абсорбцию лекарственных веществ в зависимости от их свойств. Например, твин-80 за счет ингибирования Р-гликопротеина повышает биодоступность субстратов этого переносчика, но не других действующих веществ.

Таким образом, при разработке необходимо опираться на технологический опыт, чтобы понять условия использования различных вспомогательных веществ в составе лекарственного препарата, учитывая биофармацевтические и фармакокинетические особенности лекарственного вещества.

При подборке состава твердой лекарственной формы необходимо учитывать физиологические условия пути введения. Например, такие свойства содержимого ЖКТ, как pH, ионная сила, температура, вязкость, концентрация солей желчных кислот, моторика ЖКТ, влияют на высвобождение действующих веществ. Опорожнение желудка влияет на фармакокинетические характеристики действующих и вспомогательных веществ, а также готовой лекарственной формы.

Вспомогательные вещества при разработке твердых лекарственных форм

Твердые лекарственные формы занимают одну из лидирующих позиций среди лекарственных форм. Однако в их составах используют большое количество различных вспомогательных веществ, выполняющих технологические, биофармацевтические, маркетинговые и другие

функции. В результате того что фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества находятся в твердом состоянии и подвергаются в процессе производства лекарственной формы различным технологическим воздействиям (механическому, температурному и др.), именно в твердых лекарственных формах вопросы обеспечения биодоступности стоят особенно остро. Именно поэтому на примере твердых лекарственных форм, в первую очередь таблеток, авторы рассматривают более подробно вопросы влияния фармацевтических факторов на эффективность и безопасность лекарственных препаратов.

В зависимости от технологии производства, способа применения таблеток, физико-химических свойств действующих веществ, их дозировки, скорости и характера высвобождения применяют различные вспомогательные вещества в соответствии с их назначением (табл. 6).

Таблица 6. Вспомогательные вещества при производстве твердых дозированных лекарственных форм

| Группа | Назначение/функции | Примеры | Количество |
|----------------------------------|--|---|--|
| Наполнители (разбавители) | Получение определенной массы таблетки. Определяют технологические свойства массы для таблетирования/капсулирования | Сахара: глюкоза, лактоза. Полисахариды: крахмал, декстрин, МКЦ. Соли: натрия хлорид, кальция фосфат двузамещенный. Полиоли: сорбитол, ксилитол, маннитол | Не нормируется |
| Связующие (склеивающие) | Улучшение прессуемости, увеличение прочности лекарственных форм. Заполняя межчастичное пространство, они увеличивают контактную поверхность частиц и когезионную способность | Жидкие: растворители (вода, спирт этиловый), сахарный сироп, растворы высокомолекулярных соединений (желатин, крахмальный клейстер) и полимеров (ПВП, метилцеллюлоза, поливиниловый спирт и др.) | Как правило, 2–7% растворы до комкования таблеточной массы |
| | | Сухие: МКЦ, лактоза и смеси на ее основе, полиоли, кальция фосфат двузамещенный | Примерно 2–5% и более |

Продолжение табл. 6

| Группа | Назначение/функции | Примеры | Количество | | |
|---|--|---|--|---|---|
| Разрыхлители (дезинтегранты) | Механическое разрушение таблетки в жидкой среде. Основными механизмами дезинтеграции считают капиллярный эффект и эффект набухания. Благодаря капиллярному эффекту вода накапливается внутри матрицы таблетки, разрывая связи между частицами матрицы и способствуя распаду таблеток. Дезинтегранты набухающего типа быстро поглощают влагу и стремительно увеличивают объем | Набухающие: желатин, амилопектин, метилцеллюлоза, кросскармеллоза, крахмал | 1–5% | | |
| | | Газообразующие: смеси натрия гидрокарбоната с винной или лимонной кислотой | Может достигать 95% | | |
| | | Улучшающие смачиваемость: крахмал, твин-80 | 1–5% | | |
| Скользящие (антиадгезивные, антифрикционные) | Улучшение сыпучести порошковой массы. Закрепляясь на поверхности частиц (гранул), устраняют их шероховатость и тем самым повышают текучесть материала. Снимают электростатический заряд с частичек порошка или гранулята, что улучшает сыпучесть материалов | Скользящие (глиданы): крахмал, тальк, аэросил | ГФ: тальк — не более 3%, аэросил — не более 10%, стеариновая кислота и ее соли — не более 1% | | |
| | | | | Облегчение выталкивания таблетки из матрицы | Смазывающие (лубриканты): кислота стеариновая, стеараты кальция, магния, ПЭГ-4000, ПЭГ-6000, минеральные масла |
| | | | | Предотвращение налипания массы на пуансоны | Противоприлипающие (антиадгезионные): тальк, крахмал, стеараты |
| Корригенты цвета, вкуса, запаха | Коррекция органолептических характеристик | Цвет: красители, пигменты. Вкус: сахара, сахариды, подсластители (цикламаты, аспартам), ментол, эфирные масла. Запах: эфирные масла, ароматизаторы | В ряде стран не разрешены: тартразин, аспартам, сахарин, цикламаты | | |

Окончание табл. 6

| Группа | Назначение/функции | Примеры | Количество |
|-----------------------------|--|---|--|
| Ингредиенты покрытий | Материалы оболочки | Пленочное покрытие: производные целлюлозы, полиметакриловая кислота, поливиниловый спирт, ПВП и др. | Менее 10% массы лекарственной формы |
| | | Сахарное покрытие: сахар, оксид магния, мука | До 50% массы лекарственной формы |
| | Пластификаторы | Глицерин, дибутилфталаты, ПЭГ, триацетин, касторовое масло и др. | Не нормируется |
| | Красящие агенты | Красители, пигменты, лаки | В некоторых странах использование алюминиевых лаков в составе лекарственной формы не разрешено |
| | Растворители | Вода, спирты (этиловый, изопропиловый) и др. | Количество остаточного органического растворителя регламентируется ОФС 42-0057-07 |
| | Вещества, обеспечивающие непрозрачный фон | Диоксид титана, тальк, магния карбонат, магния оксид, алюминия гидроксид | Согласно НД |
| | Технологические компоненты | Полирующие, глйданты для снижения вязкости, предотвращения слипания молекул полимера | Согласно НД |
| | Корригенты цвета, вкуса, запаха | См. выше | Согласно НД |
| | Стабилизаторы | Антимикробные консерванты | Согласно НД |
| Пролонгаторы | Пролонгирование высвобождения активной фармацевтической субстанции | Полимеры, воски и др. | Не нормируется |

Наполнители используют для обеспечения необходимой массы таблетки, если в состав входит малое количество действующего вещества (или веществ). К этой группе относят глюкозу (декстрозу), крахмал, кальция гидрофосфат, кальция карбонат, лактозы моногидрат, магния карбонат, сорбит (сорбитол), МКЦ, маннит (маннитол) и др. Если дозировка активной фармацевтической субстанции низкая, наполнители могут составлять до 90% массы лекарственной формы для обеспечения хорошей технологической обработки препарата во время производства. Несмотря на простоту их роли, они могут оказывать влияние на функциональные характеристики готовой лекарственной формы. Для растворения твердых лекарственных форм критично распределение по размерам частиц и пор, а также площади поверхности наполнителей. Физико-химические свойства наполнителей — существенные показатели, влияющие на вариабельность характеристик лекарственной формы. Однако их влияние обычно опосредуется через другие компоненты.

Лактоза, или молочный сахар, — традиционный и часто используемый наполнитель в рецептурах таблеток. Представляет собой дисахарид, молекула которого состоит из остатка D-глюкозы и остатка галактозы, связанных β -гликозидной связью. Лактозу получают при свертывании из сыворотки коровьего молока, используя сычужный фермент телят. Теоретически лактоза может представлять угрозу с точки зрения передачи трансмиссивных губчатых энцефалопатий, также известных как прионные болезни, — группы нейродегенеративных заболеваний людей и животных с образованием губчатой энцефалопатии, которая принадлежит к медленным инфекциям и характеризуется поражением ЦНС, мышечной, лимфатической и других систем с летальным исходом. Однако, если молоко получено от здоровых животных, такая лактоза не представляет риска. Именно поэтому необходимо располагать документами, подтверждающими безопасность лактозы для фармацевтических целей.

Лактозу используют в качестве растворимого наполнителя, обладающего связующими свойствами. В зависимости от стереохимических свойств глюкозы лактоза представляет собой комбинацию α - и β -лактозы, обладающих разными физическими свойствами и гидратацией, что обуславливает вариабельность ее твердофазных свойств. Технологические примеси в лактозе придают способность катализировать гидролиз некоторых лекарственных веществ, влияя на их стабильность.

В связи с присутствием двух аномеров (α и β) образуются разные кристаллические профили, обладающие разной растворимостью: α -изомер кристаллизуется в виде моногидрата в разных формах при низких температурах (<93 °C), кристаллы безводной β -лактозы с примесью α -лактозы образуются при высоких температурах.

Такие структурные различия приводят к получению препаратов, требующих различных усилий по прессованию. Кроме того, изомеры также различаются по своей растворимости. Моногидраты α - и β -лактозы быстрее распадаются, чем безводная лактоза, а повышение усилия прессования, как известно, повышает время распадаемости.

Быстрая распадаемость объясняется повышенной порозностью таблеток на основе лактозы, что обеспечивает более быстрое проникновение воды в таблетку.

Фармакопея не нормирует распределение лактозы по размеру частиц (дисперсности). На рынке субстанций представлено большое количество марок лактозы с различной дисперсностью. Повышение размера частиц лактозы в случае прямого прессования вначале улучшает показатели прессования, но затем начинает критически повышать сыпучесть таблеточной смеси и приводит к образованию более хрупких таблеток в связи со снижением сцепляемости частиц между собой.

В случае влажного гранулирования уменьшение размера частиц приводит к получению более порозных гранул вследствие повышенной сопротивляемости мелких частиц к уплотнению.

Однако ультрамикроскопические частицы могут при влажном гранулировании формировать плотные непорозные частицы, занимая пространство в образующихся порах. Узкий диапазон дисперсности, например в пределах 40–75, 212–250 мкм, позволяет получить гранулы с высокой порозностью (что важно для проникновения воды между частицами) в связи с отсутствием мелкодисперсных частиц, занимающих свободное пространство между частицами.

Лактоза способна сильно повышать растворение малорастворимых лекарственных веществ, поскольку растворимый наполнитель улучшает смачиваемость порошка и таблетки. Например, повышение дисперсности лактозы в индометацине приводило к увеличению скорости их растворения. Быстрое растворение лактозы приводило к образованию открытых структур, обеспечивающих деагломерацию частиц индометацина. Включение до 50% лактозы в состав растворимого хлорамфеникола

не влияло на его растворимость. Повышение содержания до 80% замедляло растворение хлорамфеникола, поскольку растворенный наполнитель пролонгировал высвобождение активной фармацевтической субстанции.

Связующие вещества используют в производстве твердых лекарственных форм для обеспечения достаточной механической прочности гранул и таблеток. В сухом виде связующие вещества добавляют по завершении стадии гранулирования или при прямом прессовании для содействия сжатию и образованию твердых таблеток. Во влажном виде их используют при влажной грануляции для обеспечения образования гранул, обладающих хорошей сыпучестью. В качестве связующих веществ широко используют крахмальный клейстер, желатин, сахарозу, натрия альгинат, гели альгиновой кислоты, природные камеди, макрогол, производные целлюлозы, повидон, повидон-винилацетат (коповидон) и др.

Целлюлоза — полисахарид, состоящий из цепочек молекул β -D-глюкозы, соединенных β -1,4-гликозидными связями, образующий микроволокна в растительных клетках. Связываясь друг с другом, микроволокна образуют крупные кристаллические структуры с вкраплениями аморфной массы. МКЦ получают при гидролитической деполимеризации целлюлозы в целях выделения кристаллических структур. Для ее получения обычно используют древесину. На фармацевтическом рынке находятся разные марки МКЦ, отличающиеся по размеру частиц и дисперсности, содержанию влаги и насыпной плотности. МКЦ используют в качестве связующего вещества и наполнителя в таблеточном производстве, она способна проявлять также дезинтегрирующие и смазывающие свойства.

Связующие свойства объясняют способностью деформироваться при приложении силы. Частицы МКЦ сближаются и образуют водородные связи, что обеспечивает сильное сцепление. Критическими характеристиками для МКЦ считают содержание влаги, размер частиц, насыпную плотность, удельную площадь поверхности, степень полимеризации и кристаллизации. Степень полимеризации МКЦ влияет на характеристики таблеток.

Например, высокополимеризованная МКЦ представляет собой мелкодисперсный порошок с гладкой поверхностью. Эти свойства оказывают влияние на сыпучесть таблеточной массы и прочность таблеток. Таблетки, содержащие МКЦ со степенью полимеризации 244 и 299,

были в 2 раза прочнее, чем те, которые производили на основе МКЦ со степенью полимеризации 199. Примеси МКЦ могут снижать стабильность лекарственных веществ.

В зависимости от происхождения исходной целлюлозы (природная либо технически обработанная) МКЦ имеет структуру полиморфной модификации целлюлозы первого или второго типа, обозначаемых римскими символами I или II, различающихся морфологически. Для микрокристаллитов целлюлозы I характерна иглоподобная форма. Микрокристаллиты целлюлозы II отличаются гранулоподобной формой и меньшими размерами.

Порошковые свойства полиморфов сильно варьируют, различаясь по способности к набуханию в 2 раза. Более высокое набухание МКЦ II приводит к более быстрой распадаемости за счет поглощения воды. Степень кристаллизации/аморфности обладает таким же влиянием. Аморфность способствует проникновению воды, влияя на растворение таблетки. Дополнительная стадия измельчения для снижения кристаллизации способствует проникновению воды. Снижение кристаллической фракции МКЦ с 65 до 12% сильно повышает скорость растворения парацетамола. Следовательно, степень кристаллизации/аморфности МКЦ служит критичным показателем материала, который необходимо учитывать с точки зрения растворения.

Свойства частиц МКЦ влияют на прочность и растворение таблеток. Снижение размера частиц МКЦ повышает сцепляемость, давая более прочные таблетки после их прессования. Например, снижение размера до 32 мкм статистически значимо повышает время распадаемости таблеток отанабанта (IV класс по БКС), содержащих также лактозу и магния стеарат. Порозность МКЦ также влияет на распадаемость и растворение. Например, при 15% порозности МКЦ проникновение воды достигается за 19 с, при 5% — за 148 с.

Если МКЦ вводят в твердые лекарственные формы в качестве связующего вещества или наполнителя, ее массовая доля обычно составляет 20–90% таблетки. Высокое содержание МКЦ может сильно повышать прочность таблетки, препятствуя распадаемости и растворению. По этой причине при использовании МКЦ в качестве связующего вещества рекомендуют добавлять дезинтегранты. Будучи полимером, МКЦ склонна набухать в водных растворах. При высоком ее содержании увеличенный вязкий слой, обусловленный набуханием, будет влиять на высвобождение лекарственного вещества.

Изменение температуры среды растворения влияет на функциональные характеристики МКЦ. Повышение температуры среды растворения с 20 до 37 °С приводило к более быстрому набуханию, хотя полной распадаемости до конца эксперимента не наблюдалось.

Вещества, способствующие скольжению (лубриканты/гидранты), препятствуют прилипанию к пресс-инструменту, оказывают смазывающее действие, улучшают сыпучесть таблетлируемых смесей. К ним относят крахмал, тальк, аэросил (кремния диоксид коллоидный), каолин, обезжиренный молочный порошок, макрогол, полисорбат, стеариновую кислоту и ее кальциевую и магниевую соли, полисорбат-80, натрия лаурилсульфат и др. Гидрофобные скользящие замедляют скорость распадаемости таблетки и растворения действующего вещества. Именно поэтому не рекомендуют превышать содержание полисорбата-80, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата более чем на 1%, талька — на 3%, аэросила — на 10% массы таблетки.

Лубриканты используют в производстве твердых лекарственных форм для повышения технологических характеристик полупродуктов и таблеток. Трение и сцепляемость частиц создают барьер для сыпучести порошка, влияя на однородность содержания, прессование, прочность таблеток и тем самым на функциональные характеристики препарата. Лубриканты улучшают сыпучесть порошков/гранул за счет адгезии к поверхности таблеточной матрицы или частиц и снижения трения/сцепляемости между поверхностями или границами деления материалов.

Наиболее часто используемые лубриканты — магний, кальция стеараты, тальк, воски, натрия лаурилсульфат.

Магния стеарат — смесь магниевых солей стеариновой и пальмитиновой кислот, его получают в результате реакции обмена органических и неорганических солей.

Смазывающий эффект обусловлен адгезией полярной части молекулы к гранулам или порошкам, тогда как липофильная часть ориентирована в противоположную сторону от поверхности частиц. Способность магния стеарата гидрофобизировать поверхность частиц и таблеток приводит к снижению смачивания и проникновения воды, что может ухудшить растворение в связи с увеличением гидрофобности.

Смазывающее действие и растворение имеют обратную зависимость. Чрезмерное связывание снижает скорость растворения. Со-

гласно Американской фармакопее, содержание ионизированного магния в порошке магния стеарата не должно превышать 4–5%, минимальное содержание стеариновой кислоты должно составлять 40%. Суммарная массовая доля стеариновой (C_{18}) и пальмитиновой (C_{16}) кислот должна превышать 90%. Соотношение C_{18} и C_{16} не нормируется. В зависимости от процесса производства и влажности образуются четыре гидратные формы: безводный, моно-, ди- и тригидрат, что влияет на кристаллические свойства магния стеарата и его функциональные характеристики.

Разная степень гидратации магния стеарата приводит к образованию частиц разной формы: плоской округлой — для дигидрата и игольчатой — для моно- и тригидрата. Различие в формах обусловлено углом изгиба углеводородной цепи при добавлении молекулы воды. Разные кристаллические формы влияют на функциональные характеристики магния стеарата как вспомогательного вещества. Моногидратная форма позволяет получать таблетки с меньшей вариативностью. Дигидратная форма обладает более хорошими смазывающимися свойствами в силу тарелкообразной формы частиц. При приложении касательных усилий частицы такой формы легко сдвигаются, что приводит нередко к чрезмерному смазыванию.

Площадь поверхности и размер частиц определяют функциональные характеристики магния стеарата. Увеличение площади поверхности лубриканта за счет уменьшения размера частиц приводит к повышенной адгезии и образованию тонкого однородного слоя на поверхности частиц. Уменьшение площади поверхности приводит к повышению покрытия поверхности частицами лубриканта. Более крупные частицы менее склонны к сильной адгезии к поверхности частиц, что приводит к менее однородному покрытию. Во всех случаях затрудняется доступ воды к такому слою. Высокое покрытие поверхности частиц лубрикантом во время смешивания снижает прилипание частиц друг к другу, снижая прочность таблеток.

В связи со своей гидрофобностью необходимо контролировать добавление магния стеарата в твердые лекарственные формы, поскольку может ухудшиться высвобождение действующих веществ. Количество и время перемешивания магния стеарата с материалом считают критическими переменными для растворения. Повышение содержания и длительное перемешивание снижают скорость растворения лекарственной формы. При разработке лекарственных препаратов обычно

используют диапазон 0,25–1%. При этом чем выше массовая доля магния стеарата, тем хуже растворение.

Дезинтегранты (*разрыхлители*) включают в состав таблеток в целях обеспечения их распадаемости. К ним относят *набухающие* разрыхлители: поперечно-сшитый повидон, альгиновую кислоту и ее натриевую и калиевую соли, крахмал (в том числе химически модифицированный), метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу (кармеллозу натрия), кроскармеллозу, кросповидон, мальтозу, МКЦ; *газообразующие* разрыхлители — твердые органические кислоты в сочетании с карбонатами или гидрокарбонатами и *смачивающие* — ПАВ.

Распадаемость особенно важна для таблеток с немедленным высвобождением, если требуется быстрое начало действия. Известно несколько механизмов распадаемости твердых лекарственных форм:

- ▶ набухание дезинтегранта — может компенсировать адгезионные силы других компонентов препарата, приводя к фрагментации таблетки;
- ▶ способность дезинтегранта абсорбировать воду, образуя каналы для ее проникновения внутрь таблетки;
- ▶ фрагментация таблетки — может быть достигнута за счет эластической деформации спрессованных дезинтегрантов с высвобождением высокой энергии при соприкосновении с водой за счет восстановления частицами своей исходной структуры.

Введение небольшого количества дезинтегрантов, обеспечивающих распадаемость в течение нескольких минут, повышает скорость растворения твердых лекарственных форм.

Наиболее распространенные дезинтегранты — крахмалы и модифицированные крахмалы. Самые известные — перекрестно связанные полимеры: карбоксиметилкрахмал, кроскармеллоза и кросповидон.

Карбоксиметилкрахмал натрия. Крахмал — полисахарид, состоящий из амилозы и амилопектина; для фармацевтического применения получают из нескольких растений: кукурузы, картофеля, риса, пшеницы.

Модификацию крахмала осуществляют для улучшения его функциональных характеристик в качестве дезинтегранта.

Натриевую соль карбоксиметилового эфира крахмала (натрия гликолят крахмала) получают из крахмала с помощью двух реакций модификации: замещения — для повышения гидрофильности и перекрестного

связывания — для снижения растворимости и образования геля при контакте с водой.

Свойства натрия гликолят крахмала как дезинтегранта обусловлены быстрым набуханием за счет абсорбции большого количества воды. Коммерческие продукты натрия гликолят крахмала представлены несколькими классами в зависимости от дисперсности, содержания натрия хлорида и рН.

Американская фармакопея нормирует содержание натрия в натрия гликолят крахмале, которое должно находиться в пределах от 2,8 до 4,2%.

Степень замещения натрия гликолят крахмала служит важной характеристикой, поскольку она увеличивает скорость распадаемости по мере повышения. Оптимальная степень замещения натрия крахмал гликолята — 0,28–0,29. Повышение степени замещения может приводить к адсорбции слабоосновных действующих веществ на поверхности вещества.

Перекрестные сшивки за счет фосфатных групп приводят к образованию больших промежутков между молекулами натрия гликолят крахмала, способствуя проникновению воды, набуханию и снижению гелеобразования. Оптимальная степень перекрестных сшивок натрия крахмал гликолята — 33–35%.

Размер частиц влияет на дезинтегрирующие свойства натрия гликолят крахмала. Крупные частицы более эффективны. В экспериментах примерно трехкратное увеличение размера частиц натрия крахмал гликолята приводило к пропорциональному снижению времени распадаемости. Дальнейшее увеличение распадаемости не приводит к улучшению дезинтеграции. Возможно косвенное влияние размера частиц на растворение за счет влияния на вязкость раствора. По мере снижения размера частиц при взаимодействии с водой образуются более вязкие слои, что создает барьер для диффузии активных фармацевтических веществ и может привести к замедлению его абсорбции.

В составе лекарственных форм содержание натрия гликолят крахмала обычно колеблется в пределах 2–8% по массовой доле. По мере повышения содержания натрия гликолят крахмала увеличивается скорость распадаемости, что продемонстрировано на времени распадаемости таблеток парацетамола с увеличением содержания в таблетках натрия

гликолят крахмала от 0,25 до 4%. Дальнейшее повышение содержания натрия гликолят крахмала вызывает увеличение времени растворения независимо от растворимости активной фармацевтической субстанции в связи с образованием вязкого слоя, препятствующего проникновению воды в толщу лекарственной формы.

На функциональные характеристики натрия гликолят крахмала влияет рН среды. Натрия гликолят крахмал гидратируется по мере взаимодействия анионных карбоксильных групп с водой. При низком значении рН он приобретает нейтральную форму и взаимодействие с водой уменьшается.

В имитации желудочного сока (0,1 N соляная кислота, рН — 1,0) отмечают двукратное снижение степени набухания и захвата воды натрия гликолят крахмала по сравнению со значениями для кишечной среды (фосфатный буфер; рН — 6,8). Прессование натрия гликолят крахмала вместе со спиронолактоном, наполнителем и лубрикантом не приводило к таким различиям по степени сорбции воды в двух разных средах, что может быть обусловлено кристаллизацией полимера и снижением доступа воды к плотно спрессованным частицам.

Корригенты органолептических характеристик включают корригенты вкуса, ароматизаторы и красители, текстурирующие вещества. Их используют для улучшения внешнего вида таблеток и придания им необходимого вкуса и запаха, маркировки дозы, а также идентификации препарата. Они обычно не влияют на биодоступность, однако их деградация (изменение цвета или вкуса) может свидетельствовать о воздействии неблагоприятных окружающих условий на лекарственный препарат, которые могли привести к потере функциональных свойств, снижению содержания действующего вещества или образованию небезопасных примесей.

Необходимо учитывать, что корригенты могут взаимодействовать с активными фармацевтическими субстанциями, снижая их стабильность (например, ароматизатор этилванилин способствует деградации неомицина), изменять скорость его растворения (например, бриллиантовый синий E133 способен влиять на скорость растворения таблеток фенобарбитала), а также с другими компонентами лекарственных форм (например, эритрозин способен изменять физические свойства желатина, изменяя скорость растворения желатиновых капсул).

Таким образом, вспомогательные вещества служат основным компонентом твердых лекарственных форм, их используют для различных

целей, как технологических, так и биофармацевтических. Вариабельность характеристик вспомогательных веществ вносит вклад в изменение характеристик готовой лекарственной формы и определяется изменчивостью сырья, из которого получают вспомогательные вещества. Накопленные данные о вариабельности вспомогательных веществ еще недостаточны, поэтому требуется научный экспериментальный подход к их выбору и обеспечению качества.