

# Высококачественные фармацевтические ингредиенты Merck – стандарт качества в индустрии

■ А.А. Санданов, к.б.н., Merck Life Science

**Компания Merck – мировой лидер в производстве высококачественных фармацевтических ингредиентов. В портфеле компании более 400 наименований высокотехнологичных продуктов-фармацевтических ингредиентов, отвечающих самым высоким стандартам качества и безопасности.**

**Огромный профессиональный опыт Merck в области химического синтеза и материаловедения, который мы применяем при создании наших новых продуктов, позволяет на высочайшем качественном и нормативном уровне решать любые задачи по формулированию готовых лекарственных форм.**

В портфель компании входит ряд уникальных и инновационных наполнителей для прямого прессования **Parteck® M** (Маннитол), **Parteck® Si** (Сорбитол), **Parteck® SRP** (Поливиниловый спирт), **Parteck® ODT** и **Parteck® CCS** (супердезинтегранты для орально растворимых таблеток), **Parteck® SLC** (SiO<sub>2</sub> носитель для улучшения растворимости), **Parteck® Mg DC** (магния карбонат). А также **Parteck® Delta M** – маннитол для влажного гранулирования. Компоненты для повышения биодоступности: **Cyclodextrin HPB** – для создания комплексов с АФИ, противоион **Meglumine**, поливиниловые спирты (**PVA**) – для создания гидрогелей, Активированные **ПЭГи** – для ПЭГилирования белков, **Липиды** – для создания липосом, **Фолаты** для регуляции трансмембранного переноса, Растворители **Tween®**. А также лубриканты **Parteck® LUB** и минеральные перламутровые пигменты **Candurin®** для таблеток и капсул.

Документация на все продукты выполнена на высочайшем в индустрии уровне и позволяет существенно упростить работу с ними.

## Досье Emprove® – быстрый способ получения исчерпывающей информации

В настоящее время нормативные требования к фармацевтическим компонентам быстро изменяются. Это зачастую ведет к тому, что для работы с фармацевтическими ингредиентами требуется намного больше информации. Для сбора, поддержания и изменения данных в соответствии с актуальными нормативными требованиями компания Merck предоставляет высококлассный экспертный сервис, предназначенный для организации и структуризации доступа к документации на более чем 400 наименований фармацевтических веществ. Система досье Emprove® позволяет

заказчикам экономить большое количество времени и дорогостоящих трудозатрат (аналитические методики, стабильность, сбор данных для управления рисками и многое другое) и, таким образом, выпустить продукт на рынок намного быстрее, упростив процесс подготовки документации и сократив время, необходимое на поиск соответствующей информации.

Компания Merck предоставляет своим заказчикам 3 вида досье:

- 1. Material Qualification Dossier** – содержит в себе информацию о производственном процессе, сертификаты BSE, GMO, афлатоксины, аллергены, меламина и др. в структуре CTD (Common Technical Document)
- 2. Quality Management Dossier** – содержит данные о стабильности, самооценка качества, отчет об аудите поставщиков, данные о цепочке поставок.
- 3. Operational Excellence Dossier** – Содержит информацию об аналитических методиках, информацию об элементных примесях (ICH Q3D), отчеты о качестве продукта по GMP согласно EU (2015/C 95/02).

Вся документация обновляется автоматически и доступна на сайте Emprove® Suite в режиме 24/7.

## Cyclodextrin HPB: эффективный способ регуляции растворимости и стабильности АФИ

Гидроксипропил-β-циклодекстрин (Cyclodextrin HPB) широко используется в фармацевтике для решения задач, связанных с обеспечением растворимости и стабильности АФИ. Молекула циклодекстрина представляет из себя полый конус с гидрофильной внешней стороной и гидрофобной внутренней. Благодаря своим свойствам, циклодекстрин может быть использован для образования комплекса со слаборастворимыми АФИ. Комплекс включения АФИ-ЦД обладает большей

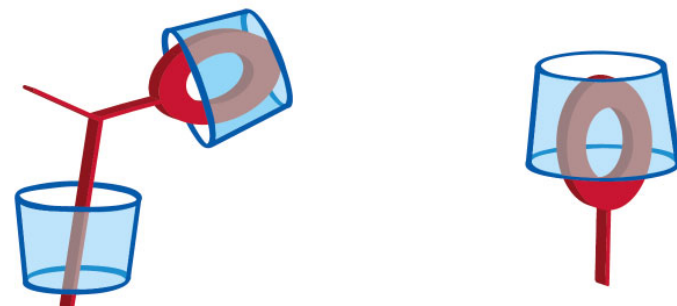


Рисунок 1. Идеальное соотношение АФИ:ЦД зависит от свойств АФИ (схематично изображены содержания АФИ:ЦД в соотношении 1:2 и 1:1 моль/моль)

растворимостью по сравнению с чистым АФИ, что повышает биодоступность Вашего препарата. Так как ЦД защищает АФИ от деградации, комплекс АФИ-ЦД также может применяться для стабилизации АФИ, что может быть важно для АФИ, которые чувствительны к окислению, гидролизу или к солнечному свету. Кроме этого, комплекс включения АФИ-ЦД может предотвратить образование комплекса АФИ со вспомогательными веществами и связывать летучие вещества, такие, как эфирные масла.

Характеристики растворения комплекса АФИ-ЦД зависят от соотношения концентраций ЦД и АФИ. Следовательно, для оптимальной скорости растворения требуется определить оптимальное соотношение содержания АФИ: ЦД (Рисунок 1).

На рисунке 2 приведена диаграмма растворения циклодекстринового комплекса, демонстрирующая превосходство над коммерческим препаратом при концентрации АФИ в 3 раза меньше.

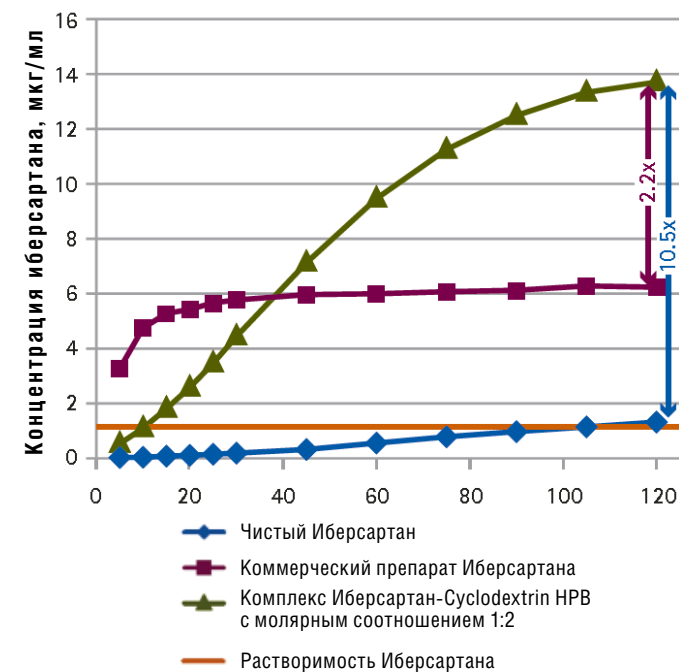


Рисунок 2. Растворимость нового комплекса с Cyclodextrin HPB в таблетированной форме превышает растворимость как референсного продукта, так и чистого АФИ. Условия: USP Ацетатный буфер 900 мл, pH 4.5, 75 об/мин, 37°С, детекция УФ ВЭЖХ; 150 мг Ибупрофена в виде сухого порошка, Коммерческий препарат ибупрофена 150 мг, комплекс ибупрофен: Cyclodextrin HPB. В таблетированной форме, соответствующий 50 мг ибупрофена.

Применение Cyclodextrin HPB является отличным способом для увеличения стабильности Вашего АФИ. Включение молекулы АФИ внутрь молекулы циклодекстрина позволяет защитить ее от нежелательных взаимодействий, в том числе и с иными ингредиентами, применяемыми в лекарственной форме.

## Сокращение издержек с Parteck® M для прямого прессования

Фармацевтические ингредиенты, обладающие высокой активностью, зачастую входят в состав ГЛФ перорального администрирования в очень малых концентрациях. Для процесса прямого прессования, как для наиболее экономически эффективного способа изготовления ТЛФ, снижение доли АФИ до 1% и менее может быть проблематично из-за возникновения

проблем с однородностью. Физическое перемешивание в таких случаях может не давать гарантии стабильности и гомогенности распределения АФИ. В данных условиях для производства ТЛФ с малым содержанием АФИ многие производители переключаются на более дорогостоящий процесс влажного гранулирования.

Согласно общей теории, смесь обладает лучшей стабильностью в случае, если частицы АФИ и вспомогательного вещества обладают одинаковыми размерами. Однако, современные АФИ зачастую применяются в микронизированной форме. Таким образом, актуальность вспомогательных веществ, которые способны формировать стабильные смеси с микронизированными АФИ в процессе прямого прессования, становится особенно высокой.

Уникальность Parteck® M заключается в очень большой площади поверхности, что обуславливает превосходную прессуемость и способность адсорбировать дополнительные компоненты. Это позволяет производителю уменьшить размер таблетки, сокращая расход вспомогательного вещества. Это обеспечивает существенный экономический эффект при производстве твердых лекарственных форм.

Уникальная структура поверхности Parteck® M обуславливает ускоренную дезинтеграцию и растворение производимых таблеток. Свойства поверхности таковы, что происходит эффективная адсорбция и большая однородность распределения АФИ в таблетках.

## Адсорбция АФИ на поверхности Parteck® M

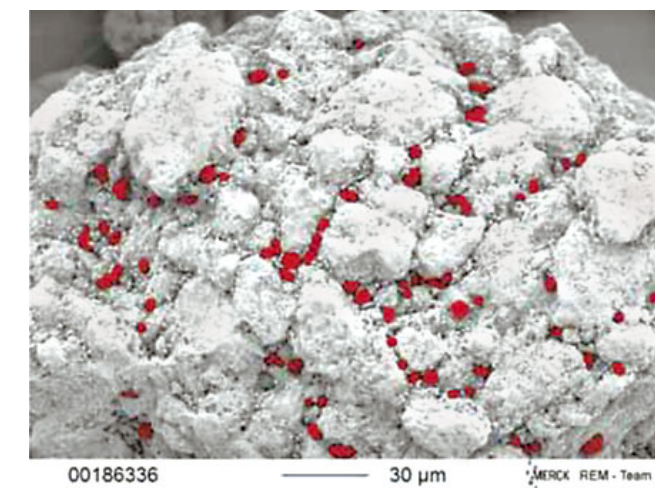


Рисунок 3. Смесь Parteck® M 200 и 1% аскорбиновой кислоты.

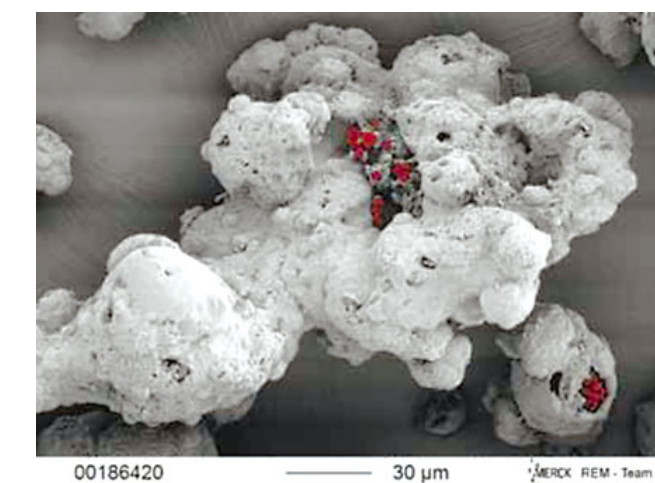


Рисунок 4. Маннитол распылительной сушки после прямого прессования с 1% аскорбиновой кислоты.



В структуре поверхности крупных частиц вспомогательного вещества четко видны микронизированные частицы АФИ (красный цвет). Сравнение Parateck® М с конкурентным маннитолом распылительной сушки при одинаковых процедурах формулирования, позволяет утверждать, что Parateck® М по гомогенности распределения АФИ при адсорбции на поверхность превосходит конкурентные продукты и подходит для прямого прессования при малых концентрациях АФИ.

### Parateck® SLC

Для успешного запуска лекарства на рынок критически важным параметром является растворимость АФИ. Для решения этой проблемы мы предлагаем инновационный материал с уникальной структурой поверхности, который позволяет существенно повысить растворимость вашего АФИ. Без дополнительных нормативных требований. За счет уникальной структуры пор материала. Загрузка Parateck® SLC аморфно распределенным АФИ позволяет значительно повысить растворимость активной субстанции.

Parateck® SLC может быть использован для переформулирования многих лекарственных веществ, что может быть полезно для управления жизненным циклом препаратов на фоне приближающихся сроков окончания действия патентной защиты.

Решение Parateck® SLC разработано для максимальной загрузки и высвобождения, помогая Вам решать задачи биологической доступности вашего АФИ.

Мезопоры Parateck® SLC (2–7 нм) имеют развитую поверхность до 500 м<sup>2</sup>/г для размещения АФИ на своей поверхности, позволяя достигать перенасыщения растворов. Технично-экономическое исследование показало, что Parateck® SLC обладает превосходными свойствами высвобождения in vitro and in vivo.

Благодаря удобному размеру частиц 5–25 мкм и объемной плотности 0,32 гр/мл, Parateck® SLC является удобным продуктом для загрузки, таблетирования или создания капсул. Дальнейшее формулирование загруженного АФИ Parateck® SLC для получения стабильных таблеток быстрого действия может быть осуществлено с помощью обычных вспомогательных веществ. При сохранении удобного размера таблетки применение Parateck® SLC позволяет сохранить высокую загрузку АФИ. При этом скорость растворения загруженного гранулята не изменяется при конечном таблетировании.

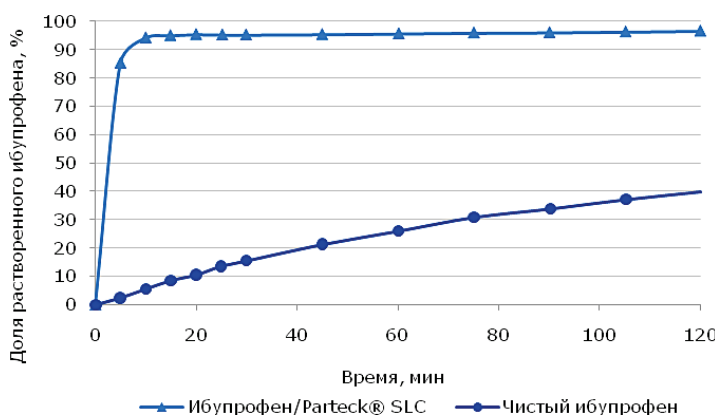


Рисунок 5. Перенасыщенные растворы плохо растворимых препаратов: Ибупрофен, нанесенный на Parateck® SLC до 30% (по весу), растворение в искусственном желудочном соке без пепсина при 37°C в тестере растворимости USP 2-го типа в сравнении с кристаллическим ибупрофеном.

### Parateck® SI Уникальный сорбитол для прямого прессования

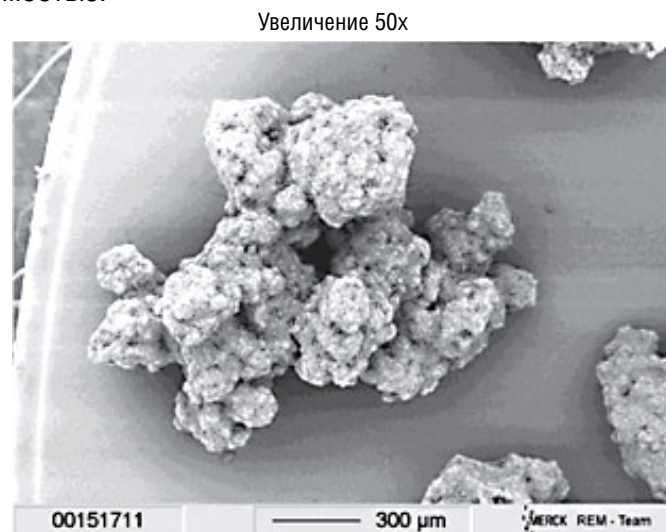
Parateck® SI 400 – это сорбитол высочайшего качества, предназначенный для изготовления ТЛФ методом прямого прессования. Уникальная структура и развитая площадь поверхности частиц обуславливает великолепную прессуемость и однородность распределения АФИ даже при изготовлении ТЛФ с низкими дозировками АФИ. Это позволяет отказаться от архаичных и дорогостоящих процессов влажного и сухого гранулирования, а также помогает уменьшить размер таблеток за счет меньшего количества наполнителя или снизить силу прессования при сохранении твердости таблеток, сохраняя высокое содержание АФИ.

Высокая твердость таблеток, достигаемая с Parateck® SI позволяет, добиться низкой рыхлости и глянцевого блеска поверхности таблеток. Исключительно низкое содержание редуцирующих сахаров позволяет исключить риск возникновения реакции Майяра и потемнение таблеток, что повышает стабильность АФИ.

### Основные преимущества Parateck® SI

- **Прямое прессование:** упрощает формулирование и снижает производственные издержки
- **Высокая прессуемость уже при низких усилиях:** снижает нагрузки на оборудование и инструменты
- **Не требует дополнительного связующего компонента:** упрощает формулирование, позволяет уменьшить размер таблетки
- **Структура с развитой площадью поверхности:** высокая стабильность состава таблеток за счет хорошей адсорбции небольших частиц АФИ
- **Быстрая дезинтеграция при высокой твердости:** прирост к скорости растворения АФИ
- **Исключительно низкое содержание сахара:** Исключает возникновение реакции Майяра и повышает стабильность АФИ.
- **Parateck® SI медленнее впитывает влагу по сравнению с иными сорбитолами для прямого прессования:** Минимизирует эффект: естественной гигроскопичности сорбитола

Морфология частиц Parateck® SI 400 отличается развитой площадью поверхности и хорошей сжимаемостью.



00151711 300 μm MERCK REM - Team

Увеличение 2500x

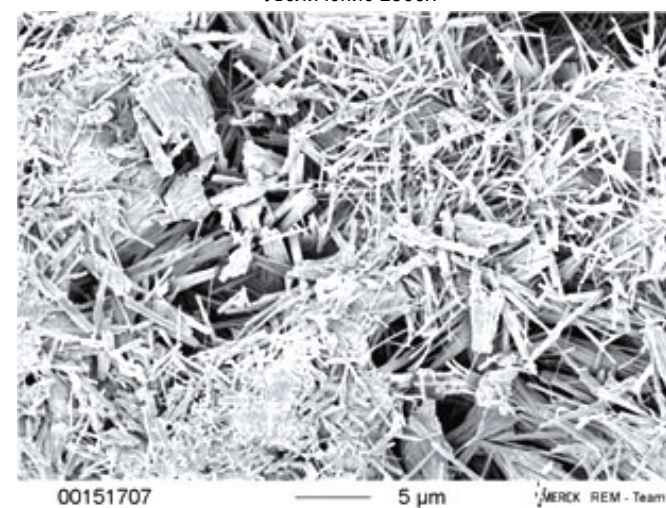


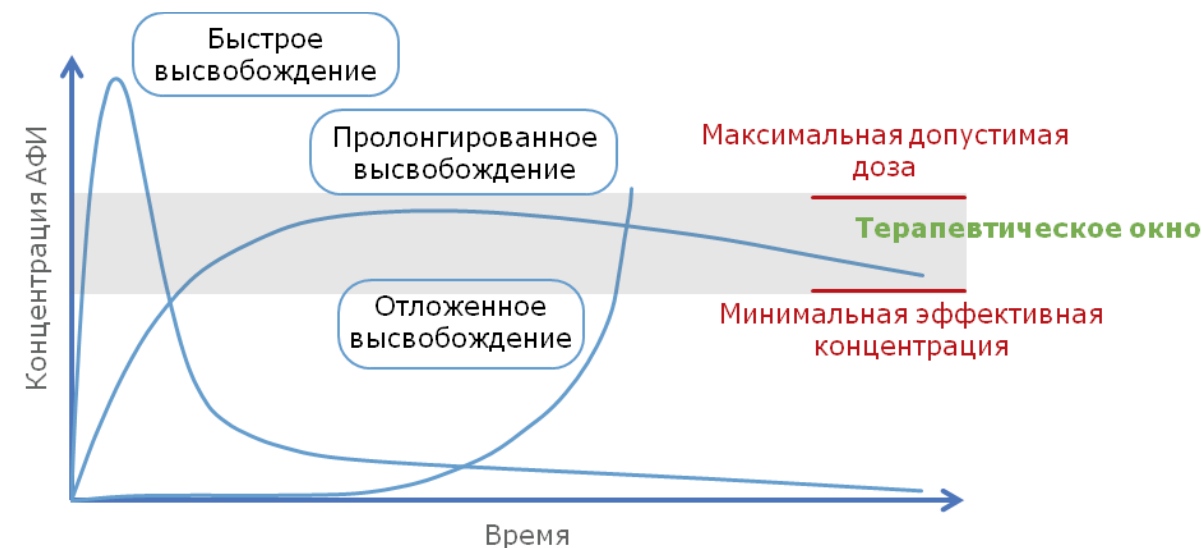
Рисунок 6. Сканирующая электронная микроскопия частиц Parateck® SI 400

По микрофотографии морфологии частиц можно ясно судить о хорошей применимости Parateck® SI для прямого прессования для любых концентраций АФИ при сохранении гомогенности таблеток.

### Parateck® SRP 80 – пролонгированное высвобождение методом прямого прессования

Parateck® SRP 80 – это вспомогательное вещество на основе гидрофильного поливинилового спирта, формирующее набухающую биodeградируемую матрицу для изготовления пероральных ТЛФ пролонгированного действия SRP (Sustained Release Polyvinyl alcohol).

Традиционно ТЛФ с пролонгированным высвобождением изготавливаются с применением функциональных оболочек, либо полимерных матриц на основе целлюлозы растительного происхождения.



К недостаткам препаратов пролонгированного действия, покрытых оболочкой, относят повышенный риск лавинного высвобождения дозы. Это может быть вызвано самостоятельным разрушением таблетки пациентом для «регуляции дозировки», нарушениями в целостности покрытия, изменчивости pH в пищеварительной системе и риском алкогольиндуцированного ускорения высвобождения. Это является рисками при терапевтическом применении препарата и может не поддаваться контролю.

Parateck® SRP 80 – единственный на рынке продукт, который допускает изготовление ТЛФ пролонгированного действия методом прямого прессования без необходимости покрытия препарата полимерной оболочкой. Данные свойства позволяют снизить себестоимость производства, повысить при этом стабильность АФИ и характеристики их высвобождения.

### Основные достоинства:

- **Подходит для прямого прессования (показано в комбинации с кросскарамеллозой натрия):** Ускоряет процесс разработки и дает возможность воспользоваться быстрым и дешевым производственным процессом.
- **Постоянная скорость высвобождения АФИ in vitro для различных параметров прессования:** стабильность фармакокинетических параметров.
- **Постоянная скорость высвобождения при различных pH:** отсутствие риска pH-индуцированного пикового высвобождения.
- **Независимость от алкоголя:** отсутствие риска возникновения алкогольиндуцированного пикового высвобождения
- **Высокая уплотняемость (показано в комбинации с кросскарамеллозой натрия):** отличные кинетические свойства снижают нагрузки на таблетующий пресс, сохраняя свойства растворения.
- **Полностью синтетический продукт:** низкая вариативность свойств и низкие затраты на регулировку и наладку оборудования.



По всем интересующим Вас вопросам, просим обращаться:

Тел. : + 7(495) 937-33-04,  
E-mail: mm.russia@merckgroup.com