

Комбинированные препараты – особенности производства фиксированных комбинаций нескольких действующих веществ в одной форме



Комбинированные лекарственные средства – это фиксированные комбинации нескольких действующих веществ.

Цели создания комбинированных лекарственных средств:

- комбинация действующих веществ, применяемых в одной схеме лечения, – эффект «назначено все в одной таблетке» (например, комбинированные антигипертензивные препараты);
- одно действующее вещество усиливает действие другого (например, комбинация нестероидного противовоспалительного препарата с кофеином);
- одно действующее вещество уменьшает выраженность побочного действия другого (например, комбинация диуретика с донором калия).

Преимущества комбинированных препаратов, в состав которых входит несколько действующих веществ, хорошо известны, но их рецептура и производство могут оказаться трудной задачей.

Стефания Барзанти из компании IMA Active комментирует данную ситуацию.

Разработка комбинированных препаратов с фиксированной дозой (fixed-dose combination – FDC) является одной из многочисленных стратегий изменения состава лекарственного препарата, используемых в управлении жизненным циклом продукта. Она потенциально может обеспечить более быструю коммерческую окупаемость по сравнению с таковой при разработке нового химического состава. Фармацевтические компании, стремящиеся к увеличению прибыльности своих лекарственных препаратов, могут использовать FDC в качестве механизма дополнительной защиты патента на оригинальный препарат, что позволяет отличать его от более дешевых генериков. Подобные препараты успешно применяют для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, ВИЧ/СПИДом, туберкулезом и малярией.

Причина эффективности FDC

«Комбинированные препараты с фиксированной дозой (FDC) могут быть использованы с целью комбинации различных активных компонентов в одной дозированной лекарственной форме для однократного приема. Кроме того, их можно применять и для

достижения точных параметров высвобождения конкретного активного компонента, например, комбинируя лекарственные формы немедленного и пролонгированного высвобождения», – объясняет Стефания Барзанти (отдел маркетинга подразделения компании IMA Active). Г-жа Барзанти считает, что успех FDC обусловлен двумя параллельно существующими потребностями: «Системы социального обеспечения стремятся к сокращению расходов на здравоохранение, а фармацевтические компании – к оптимизации жизненного цикла продукта и более полному использованию потенциала существующего продуктового портфеля».

FDC более эффективны с экономической точки зрения в сравнении с индивидуальными лекарственными препаратами, в которых каждое активное действующее вещество содержится отдельно. Эти препараты хорошо себя зарекомендовали благодаря способности уменьшать количество таблеток, принимаемых пациентом, и таким образом снижать лекарственную нагрузку. Упрощение терапии и ее удобство способствуют улучшению общего соблюдения схемы лечения пациентом. Другими основными преимуществами FDC являются улучшенная терапевтическая эффективность и более низкая частота побочных эффектов в результате синергического сочетания потенциально более низких доз различных видов активных компонентов.

Однако разработка FDC требует тщательной оценки потенциальных преимуществ и учета возможных недостатков, таких как сложность и негибкость

PREXIMA. ВСЕ НАШЕ УМЕНИЕ. СЖАТОЕ ВОЕДИНО. НОВАЯ ЛИНЕЙКА ТАБЛЕТПРЕССОВ ОТ IMA ACTIVE

Все умение и весь опыт работы в индустрии были бережно вложены в Prexima – новую линейку таблетировочных прессов IMA Active. Созданные на основе обширных знаний IMA в данном секторе и обладающие уникальной итальянской «изюминкой», таблетпрессы линейки Prexima призваны показать высочайшие результаты и вывести Ваше производство на новый уровень эффективности.

Prexima – это лучшее решение при любых объемах производства: Prexima 80 создана для производства малых партий продукта и НИОКР (R&D); Prexima 300 – машина средней производительности с одним выходом для готового продукта; Prexima 800 – высокопроизводительный таблетпресс с двумя выходами для готового продукта.

Основанный на проверенном концепте пресса Comprima, таблетпресс Prexima благодаря использованию специально разработанных прокладок и ограждений обеспечивает разделение между рабочей зоной и механическим отсеком машины. Удобный доступ к машине до-

стигается за счет «умного» дизайна: рабочая зона становится полностью доступна при открытии внешней дверцы, в то время как доступ к компонентам машины нужен лишь для обслуживания.

Структура машины основывается на прочных колоннах, соединенных мощными чугунными конструкциями, на которых с двух сторон расположены компрессионные ролики. Вся конструкция чрезвычайно прочна, что необходимо для производства высококачественных таблеток. Усилие как основного, так и предварительного прессования достигает 100кН, при этом гарантирована максимальная надежность производственного процесса.

Система смазки, расположенная в основании машины, автоматизирована и работает с единственным типом масла. Масло не попадает в рабочую зону машины и на таблетки, что исключает возможность появления капель масла на пуансонах и черных точек на таблетках.

Замена турели производится легко и быстро. Весь процесс сопровождается пошаговым руковод-

ством для оператора на панели управления (HMI). Таблетпрессы линейки Prexima оснащены новой моделью панели оператора XIMA HMI, которая получила награду **A' Design Award 2015** за простоту в использовании и стратегическую роль в улучшении эффективности работы операторов.



титрования дозы. «Действительно, гибкость дозирования для FDC уменьшается, вследствие чего сложнее точно учитывать индивидуальные потребности конкретного пациента в рецептуре лекарственного препарата, – отмечает г-жа Барзанти. – Поэтому при разработке FDC тщательная оценка всех «за» и «против» должна быть основным фактором, влияющим на выбор различных решений, ориентированных на пациента и учитывающих его образ жизни и состояние здоровья».

Разработчикам лекарственных средств необходимо получить подтверждение фармакологического и медицинского обоснования каждого FDC для предполагаемого терапевтического показания. Согласно Руководству Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency), обоснование должно включать рекомендации по дозированию и частоте применения различных компонентов в составе FDC [1].

Трудности, возникающие при составлении рецептуры и производстве FDC

«Что касается рецептуры, то первая трудность возникает при соединении компонентов с различной фармакинетикой и разным профилем высвобождения, – рассказывает г-жа Барзанти. – Задача, конечно, становится более комплексной по мере увеличения количества активных действующих веществ». Активные компоненты в составе FDC наряду со вспомогательными веществами следует оценить на предмет физической и химической совместимости, чтобы гарантировать, что различные компоненты не генерируют новые побочные примеси или не вступают во взаимодействие.

«Что касается производства, то одной из наиболее распространенных трудностей является сочетание двух химически несовместимых активных компонентов, которые должны входить в состав одной лекарственной формы, но при этом быть физически разделенными», – отмечает г-жа Барзанти. Это особенно важно для многослойных таблеток, когда в некоторых случаях необходимо создать промежуточный слой из плацебо во избежание взаимодействия между ними. «В процессе таблетирования следует проводить постоянные проверки и частую замену скребков, чтобы не допустить перемешивания различных порошков, содержащихся в разных слоях».

Как считает г-жа Барзанти, особенно сложным является контроль дозирования каждого активного компонента лекарственного средства. «В многослойных таблетках можно взять и протестировать пробы отдельного слоя и провести их статистическую оценку, но проверить их отдельно в готовом комбинированном препарате невозможно, – предупреждает она. – В течение последних 4 – 5 лет мы наблюдали растущий интерес к твердым желатиновым капсулам, особенно для FDC-продуктов. Различ-

ные ингредиенты можно с легкостью комбинировать внутри одной капсулы, используя одну капсулонаполняющую машину и просто добавив дозирующее устройство. Кроме порошка, в нее могут быть введены различные формы продуктов, включая пеллеты и мини-таблетки, небольшие таблетки или капсулы, мягкие желатиновые капсулы или жидкости, либо мягкие формы. Доступны технологии, при помощи которых можно контролировать каждую единицу, произведенную машиной, в режиме он-лайн».

В некоторых случаях использование FDC может повлечь за собой увеличение производственных затрат в связи с выпуском более сложной комбинированной лекарственной формы. Стефания Барзанти обращает внимание на то, что общие расходы на разработку FDC должны также включать все последующие этапы производства, вплоть до конечной упаковки. «В любом случае, общее уменьшение затрат благодаря улучшению соблюдения схемы лечения пациентами и более эффективному использованию лекарств свидетельствует о пользе FDC в глобальном аспекте», – уверена она.

«Я считаю, что FDC предоставляют одну из многих возможностей на рынке, направленную на усовершенствование твердых лекарственных форм для перорального применения, наряду с растущим интересом к мультипартикулярным лекарственным формам и новым решениям доставки лекарственных средств, – продолжает г-жа Барзанти. – Конечной целью является более эффективное использование существующего портфолио продуктов за счет оптимизации фармакокинетики, усовершенствованной биодоступности и усиления терапевтического эффекта, а также сведения к минимуму побочных эффектов. Применение FDC особенно показано для долгосрочного лечения пациентов с несколькими взаимосвязанными хроническими заболеваниями. Я считаю, что нынешняя тенденция к общему старению населения повышает востребованность этого типа твердой лекарственной формы для перорального применения».

Литература

1. EMA / CHMP / 281825 / 2015, *Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products* (London, April 2015).

www.pharmtech.com/fixed-dose-combinations-1



Контактная информация:

Тел.: +38 (063) 442-56-48
zoran@bubalo.rs

