

## Куда дует ветер: Тенденции развития генерической фармотрасли

Валентин Могилюк,  
Valentyn.Mohylyuk@gmail.com

**Пострелиз доклада в рамках Международной онлайн-конференции «Индустрия 4.0: высококачественные АФИ, эксципиенты и разработка рецептур для фармацевтических препаратов, косметических продуктов и товаров для здоровья»**

2 декабря 2020 г. в рамках Международной онлайн-конференции «Индустрия 4.0: высококачественные АФИ, эксципиенты и разработка рецептур для фармацевтических препаратов, косметических продуктов и товаров для здоровья» состоялась презентация [1], детали которой приведены ниже. Задачей этого доклада было всего за 20 мин постараться очертить наиболее важные тенденции в генерической фармотрасли, которые нас ждут в обозримом будущем.

Прежде всего хотелось бы напомнить об основной особенности генерической отрасли, заключающейся в том, что генерические

препараты представляют собой копии оригинальных лекарственных средств, но 15 – 20 лет спустя. Порой довольно сложно «раскусить» технологию 20-летней давности. Следует помнить, что большинство оригинальных препаратов выходят из лабораторий больших фармкомпаний, которые консолидируют лучших представителей отрасли, двигающих вперед и компании, и науку. Однако на момент окончания срока патентной защиты конъюнктура научно-технической среды существенно меняется. Оборудование, как аналитическое, так и технологическое, методы анализа и регуляторные требования значительно совершенствуются. Некогда



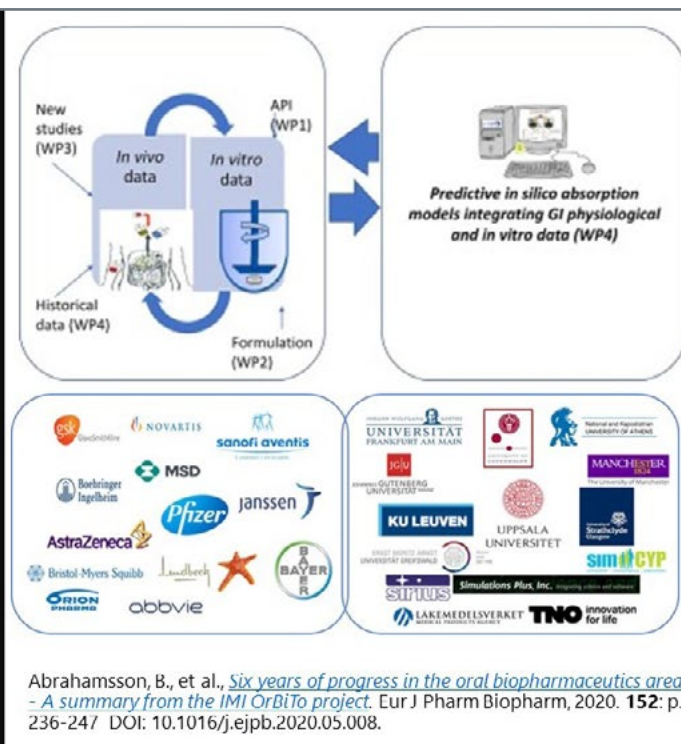
Валентин Могилюк

передовые идеи становятся хорошо исследованными и разработанными направлениями, поэтому открываются новые возможности, которые позволяют оптимизировать подходы к разработке, доказательству эффективности и безопасности, а также производству

- Доклинические исследования - \$\$
- Клинические исследования - \$\$\$\$
- Исследования биоэквивалентности - \$\$\$

## OrBiTo

- OrBiTo - сотрудничество (в рамках консорциума) направленное на разработку следующего поколения биофармацевтических инструментов.
- Ведущие ученые университетов, одного регулирующего агентства, одной некоммерческой исследовательской организации, трех малых и средних специализированных технологических компаний, а также 13 фармкомпаний.
- Целью проекта OrBiTo было создание основы для рационального применения прогнозных биофармацевтических инструментов для пероральной доставки лекарств.
- Подход предоставил возможность осуществить трансформационные изменения в европейских промышленных R&D продуктах на основе моделей



генериков. Это дает даже генерическим компаниям возможность создавать модифицированные генерики, которые по определенным параметрам могут превосходить своих оригинальных предшественников. Поэтому держать руку на пульсе тенденций в отрасли полезно как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе, а еще лучше быть «на передовой» или непосредственно участвовать в их формировании. Поэтому давайте перейдем к обсуждению этих вопросов.

Сегодня на обсуждение тенденций в генерической фармации вынесены следующие темы: повышение уровня предсказуемости результатов исследований *in vitro* в сравнении с таковыми *in vivo*; улучшение эффективности, комплаенса (приверженность пациента к лечению или удобство применения препарата) и биодоступности; непрерывное производство (*continuous manufacturing*); инструменты для дизайна, анализа и контроля технологических процессов – так называемый PAT (*process analytical technology*).

Проведение доклинических (ДИ), клинических исследований (КИ) и исследований биоэквивалентности (ИБЭ) в генерической фармацевтической отрасли сопряжено с относительно высокой долей неопределенности и большими материальными затратами, поэтому абсолютно оправданы усилия по уменьшению этой неопределенности и снижению расходов, связанных с проведением ДИ, КИ и ИБЭ. В контексте генерической фармации это в первую очередь касается препаратов для перорального применения, так как поведение лекарственных форм (ЛФ) или отличие в поведении оригинальных и генерических ЛФ в желудочнокишечном тракте (ЖКТ) гораздо менее предсказуемо и подвержено влиянию множества переменных факторов. На протяжении последних десятилетий интерес к этим вопросам постоянно повышается, что подкрепляется растущим количеством публикаций и числа новообразованных/выделившихся в отдельный бизнес коммерческих организаций, специализирующихся на изучении данной проблематики.

Исходя из этого, образование 5 лет назад в Европе консорциума ведущих ученых, представителей фармкомпаний и сотрудников регуляторного агентства, деятельность которого направлена на разработку следующего поколения биофармацевтических инструментов, было достаточно закономерным. Цель проекта OrBiTo (Oral Biopharmaceutics Tools) заключалась в создании основы для рационального применения прогнозных биофармацевтических инструментов для пероральной доставки лекарств. Это дало возможность внести трансформационные изменения в европейские промышленные исследования и разработку продуктов на основе моделей [2].

Проект OrBiTo состоял из нескольких этапов, включавших: инструменты для определения физико-химических характеристик и изучения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ); *in vitro*-инструменты для понимания рецептур; *in vivo*-инструменты для характеристики и лучшего понимания биологических систем; *in silico*-инструменты для интегра-

ции данных, а также для прогнозирования *in vivo*-результатов.

Ниже приведены ключевые слова, которые помогут в поиске научной литературы по данной теме: permeability, drug absorption, biorelevant dissolution media, physiologically-based dissolution testing, physiologically-based biopharmaceutics modelling, physiologically-based pharmacokinetic modelling/prediction, population pharmacokinetic modelling, in-vitro in-vivo correlation/evaluation (IVIVC/E).

Мы с коллегами не могли остаться в стороне от современных тенденций и презентовали несколько научных публикаций на эту тему, которые, возможно, помогут предотвратить неудачи в ваших исследованиях биоэквивалентности.

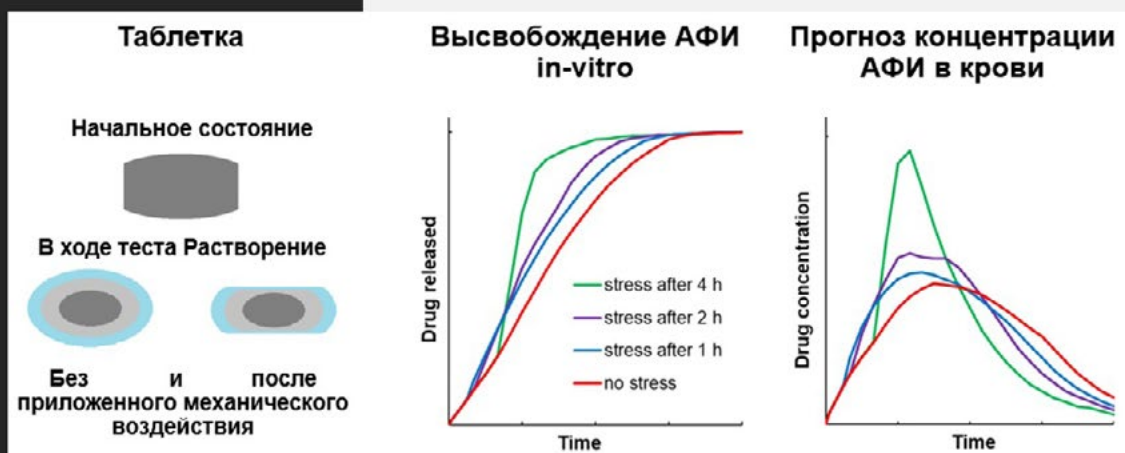
Пероральные ЛФ с отсроченным высвобождением – таблетки и пеллеты с кишечнорастворимым покрытием – являются весьма распространенными. Фармакопейные, традиционные методы контроля таких ЛФ включают

имитацию pH условной желудочной и кишечной среды посредством раствора соляной кислоты с pH 1,2 и фосфатного буфера с pH 6,8. Несмотря на то что фосфатный буфер с pH 6,8 является регуляторной нормой и моделирует pH определенного отдела ЖКТ, он не моделирует состав среды *in vivo*, что существенно ограничивает его использование для прогнозирования высвобождения *in vivo*. Ранее уже были предложены подходы, которые повышали предсказуемость высвобождения *in vivo* и фармакокинетики опосредованных приемом кишечнорастворимых ЛФ. Эти подходы заключались в использовании раствора бикарбоната и продувки раствора газом (CO<sub>2</sub>). Оба подхода имеют свои недостатки – нестабильность раствора и образование пузырьков воздуха на поверхности тестируемой ЛФ соответственно. Последнее существенно затрудняло и ухудшало надежность тестирования кишечнорастворимых пеллет, особенно микропеллет. Поэтому, основываясь на законе Генри, мы предло-

жили метод тестирования, где pH раствора бикарбоната регулировался нагнетаемым под давлением CO<sub>2</sub> или N<sub>2</sub>. Предложенный метод нивелировал недостатки предшественников (нестабильность, плохая воспроизводимость и образование пузырьков газа на поверхности ЛФ), а биореlevantная среда (моделирующая среду кишечника) позволила робастно тестировать и определять потенциальные различия *in vivo* поведения ЛФ [3].

Еще одна тема, которую мы с коллегами хорошо изучили – влияние механического воздействия ЖКТ на высвобождение АФИ из гидрофильных матричных таблеток. Обычные фармакопейные тесты не позволяют оценить эффект механического воздействия со стороны ЖКТ на высвобождение из матричных таблеток. Однако существуют альтернативные методы оценки такого влияния. В нашем исследовании мы изучили несколько коммерческих продуктов в форме гидрофильных матричных таблеток (Tromphyllin® retard 300 mg –

## Эффект единичного механического воздействия



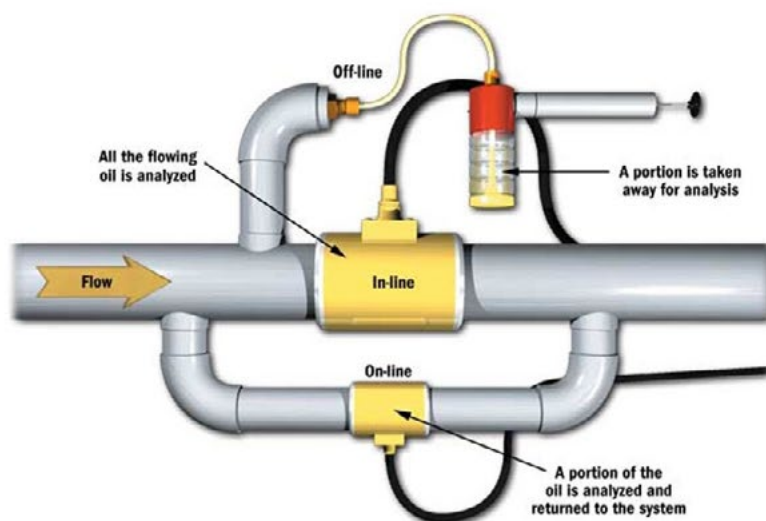
Mohylyuk, V., et al., *IVIVC for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets in Consideration of Biorelevant Mechanical Stress*. Pharm Res, 2020. **37**(11): p. 227 DOI: 10.1007/s11095-020-02940-7.

## Process Analytical Technology

### непрерывное производство

#### + PAT:

- In-line
- On-line
- Off-line



Picture: <https://aavos.eu/glossary/online-inline-atline-bypass-analysers/>

Trommsdorff GmbH & Co. KG, Glucophage® XR 500 mg – Merck Serono GmbH, Alfuzosin-ratiopharm® uno 10 mg – Ratiopharm GmbH, Seroquel® XR 50 mg – Astra Zeneca GmbH, а также Preductal® MR 35 mg – Les Laboratories Servier) и определили, как биорелевантное механическое воздействие влияет на высвобождение *in vitro* и *IVIVC*. В результате продукты были классифицированы на более и менее устойчивые к механическому воздействию, *in vitro*-тестирование с использованием механической нагрузки способствовало повышению *IVIVC* [4].

Далее перейдем к следующему обобщенному тренду фармотрасли – препаратам с улучшенными показателями эффективности, комплаенса и биодоступности. Следует отметить, что ранее широко используемая блокбастерная модель сегодня все меньше применима в фармацевтической отрасли. Компании-оригинаторы предпринимают большие усилия, чтобы продлить жизненный цикл

продукта – вдохнуть вторую жизнь в свои выходящие из-под патента продукты путем придания им дополнительной ценности/преимуществ. В то же время генерические компании стремятся к дифференциации и дистанцированию своих продуктов от таковых конкурентов. Как показывает практика, брендового названия и отличительного дизайна бывает недостаточно для достижения маркетингового успеха в высококонкурентных нишах, в то время как реальное ненадуманное преимущество может стать на языке маркетинга «уникальным торговым предложением» и ключевой составляющей позиционирования. Поэтому очень часто полем для поиска таких преимуществ становятся безопасность, эффективность и комплаенс.

Начнем со сплошь и рядом недооцененного комплаенса – базовой составляющей потребительских свойств продукта. Неприверженность к лечению является «молчаливой эпидемией» мирового масштаба (этому вопросу следовало бы посвятить больше внимания, но, увы – фор-

мат не предполагает). К основным проблемам комплаенса пероральных ЛФ следует отнести [5, 6] вкусовые и тактильные характеристики, а также трудность проглатывания ЛФ. Эти предпосылки послужили триггером для разработки таких альтернативных ЛФ, как суспензии, саше для приготовления суспензий, таблетки диспергируемые, орально диспергируемые таблетки/пленки, а также технологических подходов, интегрированных в создание данных ЛФ, как, например, нанесение вкус-маскирующих покрытий на кристаллы и пеллеты. Из вышесказанного следует, что при разработке альтернативных ЛФ важное значение приобретают размер частиц и реология жидких носителей. Для соблюдения желаемых характеристик ЛФ с немедленным высвобождением, характеризующихся приемлемыми вкусом, текстурой и удобством проглатывания, существует относительно широкий перечень подходов, частично уже упомянутых выше. Разработка ЛФ, удовлетворяющих тем же характеристикам, но еще и с пролонгирован-

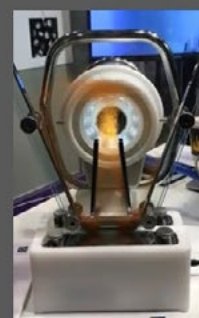
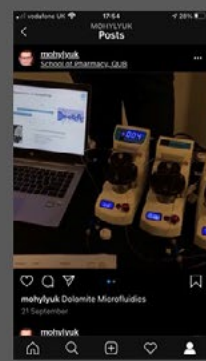
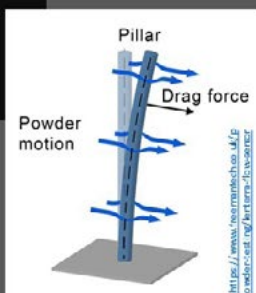
## Непрерывное производство + PAT

### Непрерывное пр-во:

- Смешивание
- Влажная грануляция
- Сушка
- Грануляция расплавом
- Высокотемпер. грануляция
- Высокотемпературная экструзия расплава (НМЕ)
- Нанесение покрытия
- Microfluidics

### In-line PAT:

- Raman-спектроск.  
- количественное сод.  
- физ-хим взаимодействие
- NIR - влажность
- Распределение частиц по размерам
- реологические измерения



ным высвобождением, как правило, представляет собой задачу «со звездочкой», поскольку трудно достичь и маленького размера частиц/пеллет, и пролонгированного высвобождения. Помимо ситуаций, в которых удобство проглатывания является желательным, существуют примеры, когда это вопрос жизни или смерти (имеется в виду дисфагия – нарушение физиологического процесса проглатывания, в результате чего ЛФ может попасть в дыхательные пути и привести к фатальным последствиям). Это тот случай, когда ЛФ напрямую влияет на безопасность. В качестве примера привожу ссылку на наше исследование по разработке желе с интегрированными микрочастицами гликлазида с пролонгированным высвобождением для безопасного и облегченного проглатывания [7].

Уверенно набирает обороты тенденция, направленная на улучшение биодоступности, что, как правило, подразумевает повышение эффективности лечения, а также снижение интер- и интравариабельности фармако-

кинетических профилей. Это связано с увеличением количества труднорастворимых АФИ в R&D-портфелях инновационных компаний, постепенным выходом продуктов из-под патентной защиты и реформуляцией (модифицированные генерики). Основным принципом повышения биодоступности труднорастворимых субстанций является разрушение кристаллической решетки – получение аморфных твердых дисперсий (АТД). Среди технологических подходов бесспорными лидерами в производстве АТД являются распылительная сушка и экструзия горячего расплава. Распылительная сушка имеет длительную историю использования в производстве АФИ, поэтому в ряде компаний накоплен достаточно большой опыт применения и масштабирования данной технологии. В большинстве случаев распылительная сушка требует использования органических растворителей. Кроме того, масштабирование технологии также может сопровождаться определенными трудностями, свойственными для этой технологии. Экструзия

горячего расплава пришла в фармацевтическую отрасль из смежной отрасли производства и обработки полимерных материалов. Органические растворители для данного метода не применяются, а необходимость использования хоть и кратковременной, но высокотемпературной обработки (в зависимости от свойств АФИ) может оказаться лимитирующим фактором этого метода. В повышение популярности данных технологий вносят существенную лепту крупнейшие контрактные исследовательские и производственные организации. Так, имея в своем арсенале оба метода, компания Catalent делает упор на использовании распылительной сушки, в то время как Lonza больше склонна к применению метода экструзии горячего расплава.

Хочу проиллюстрировать некоторые подходы примерами из наших исследований. Первый из них – повышение растворимости альбендазола с использованием в качестве подхода полимерной АТД [8]. Второй пример – альтернативный метод получения АТД

путем нагружения действующего вещества, растворенного в органическом растворителе, на пористый носитель [9]. Если вы планируете использовать технологии для производства АД, то хочу обратить ваше внимание на необходимость применения таких базовых аналитических методов, как термогравиметрия (TGA), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и порошковая рентгеновская дифракция (pXRD).

Описывая современные тенденции фармацевтической отрасли, не могу обойти вниманием PAT (process analytical technology) – инструменты для дизайна, анализа и контроля технологических процессов. Напомним, что их классифицируют на in-line, on-line и off-line. Драйверами развития и прогресса в регуляторном одобрении и применении технологий непрерывного

производства в фармацевтической отрасли выступают в большей степени in-line и в меньшей – on-line PAT-инструменты.

В свою очередь, непрерывное производство является мощным, набирающим обороты трендом фармацевтической отрасли. К основным преимуществам непрерывных технологий относят: возможности прямого контроля и корректировки параметров технологического процесса, относительно небольшие размеры оборудования, гибкость в размере серии при использовании той же единицы оборудования (например, от нескольких килограммов до нескольких центнеров) и соответственно возможность упростить процесс масштабирования. В качестве примеров непрерывных процессов можно привести смешивание, влажную грануляцию, сушку, калибровку, грануляцию расплавом, высокотемпера-

турную грануляцию, высокотемпературную экструзию расплава (HME), нанесение оболочек. И, в свою очередь, в качестве примеров in-line PAT-инструментов, сопровождающих непрерывные процессы: Raman-спектроскопию (определение количественного содержания и физико-химического взаимодействия), NIR-спектроскопию (ближнего инфракрасного света для измерения влажности), оптические инструменты для определения распределения частиц по размерам, датчики для реологических измерений. Переход на непрерывное производство вынуждает нас пересматривать и отказываться от укоренившихся подходов, используемых как в разработке, так и производстве ЛФ.

И на этом мы вынуждены завершить обзор современных тенденций развития генерической фармотрасли. ■

#### Список литературы:

1. Могилюк В.В., Куда дует ветер?: Тенденции развития генерической фармотрасли. Международная онлайн-конференция «Индустрия 4.0: Высококачественные АФИ, эксципиенты и разработка рецептур для фармацевтических препаратов, косметических продуктов и товаров для здоровья». Фармацевтическая отрасль. 2020.12.02.
2. Abrahamsson B., McAllister M., Augustijns P., Zane P., Butler J., Holm R. et al. Six years of progress in the oral biopharmaceutics area – a summary from the IMI OrBiTo project. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;152:236-47, 10.1016/j.ejpb.2020.05.008.
3. Scott N., Patel K., Sithole T., Xenofontos K., Mohylyuk V., Liu F. Regulating the pH of bicarbonate solutions without purging gases: Application to dissolution testing of enteric coated tablets, pellets and microparticles. *Int J Pharm.* 2020;585, 10.1016/j.ijpharm. 2020. 119562.
4. Mohylyuk V., Goldoozian S., Andrews G.P., Dashevskiy A. IVIC for Extended Release Hydrophilic Matrix Tablets in Consideration of Biorelevant Mechanical Stress. *Pharm Res.* 2020;37(11):227, 10.1007/s11095-020-02940-7.
5. Marconati M., Lopez F., Tuleu C., Orlu M., Ramaioli M. In vitro and sensory tests to design easy-to-swallow multi-particulate formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2019;132:157-62, 10.1016/j.ejps.2019.02.026.
6. Dashevskiy A., Mohylyuk V., Ahmed A.R., Kolter K., Guth F., Bodmeier R. Micropellets coated with Kollicoat Smartseal 30D for taste masking in liquid oral dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017;43(9):1548-56, 10.1080/03639045.2017.1323910.
7. Patel S., Scott N., Patel K., Mohylyuk V., McAuley W.J., Liu F. Easy to Swallow «Instant» Jelly Formulations for Sustained Release Gliclazide Delivery. *J Pharm Sci.* 2020;109:2474-84, 10.1016/j.xphs.2020.04.018.
8. Yang J., Mohylyuk V., Li S., Jones D.S., Andrews G.P. The Enhancement of the Aqueous Solubility of Albendazole Employing Polymeric Amorphous Solid Dispersion (ASD) as an Approach. *AAPS PharmSci* 360; New Orleans, USA 2020.
9. Mohylyuk V., Pauly T., Dobrovolnyi O., Scott N., Jones D.S., Andrews G.P. Effect of Carrier Type and Tween® 80 Concentration on the Silymarin Release from the Solid Dispersion. *AAPS PharmSci* 360; New Orleans, USA 2020.