



## Спрос на персонализированные лекарственные формы стимулирует инновации

**Спрос на персонализированные решения по доставке лекарственных средств растет и служит основой ценных инновационных возможностей. Felicity Thomas, редактор журнала Pharmaceutical Technology Europe, интересовалась мнением экспертов об основных тенденциях в области разработки лекарственных средств и самых перспективных лекарственных формах.**

**Н**а протяжении многих лет на эволюцию форм дозирования лекарств влияли различные факторы, в том числе растущая сложность соединений, поступающих в систему разработки, старение населения, повышенное внимание к нишевым терапевтическим рынкам, а также ориентированность на пациентов. Несмотря на то, что пероральные твердые лекарственные формы остаются наиболее популярными в отрасли благодаря их удобству, экономичности и простоте использования, необходимы инновационные подходы к доставке, чтобы удовлетворить растущий спрос на более специализированные решения.

«За последние 5 – 10 лет возросшая конкуренция на рынке, сложность АФИ и внимание к ориентированным на пациента препаратам привели к повышению спроса на индивидуальные решения по доставке лекарственных средств, –

утверждает Андрей Кузьмов (Andriy Kuzmov), научный сотрудник в области инноваций по доставке лекарственных средств компании Catalent. – *В условиях растущей конкуренции важно, чтобы новые препараты отличались от препаратов конкурентов тем, что удовлетворяют уникальные потребности пациентов целевой группы. Этого можно добиться за счет уменьшения количества принимаемых пациентом таблеток, улучшения их вкусовых качеств и глотаемости, устранения variability в результате воздействия пищи, снижения частоты применения.*

### Ключевые тенденции

Одной из ключевых тенденций, влияющих на разработку лекарственных средств, является увеличение количества биопрепаратов и, следовательно, необходимость поиска новых способов эффективной доставки таких сложных соединений,

отмечает Jeremy Drummond (Джереми Драммонд), старший вице-президент по развитию бизнеса, MedPharm. «Биопрепараты создают новые проблемы с точки зрения упаковки, анализа, доставки и стабильности», – говорит он. Опираясь на опыт работы с аптамерами, г-н Драммонд добавляет, что была проделана работа по демонстрации возможности доставки биологических препаратов местно, несмотря на традиционные проблемы, возникающие в связи с большой молекулярной массой, которая потенциально препятствует проникновению через кожу [1].

В результате возросшего интереса к биофармацевтическим препаратам промышленность стала уделять повышенное внимание разработке лекарственных средств для парентерального введения, комментирует Торкель Грен (Torkel Gren), научный и технический сотрудник компании Recipharm. «Еще одной движущей силой разработки продуктов для парентерального введения является растущий интерес к препаратам для госпитального ухода, – продолжает он. – Люди начинают понимать, что, несмотря на то, что парентеральное введение препаратов менее удобно, чем

их пероральный прием, это не так сложно. При многих более серьезных показаниях инъекционные лекарственные формы более приемлемы с учетом соотношения их пользы и неудобств. Разработка удобных и надежных автоинжекторов, конечно же, вносит существенный вклад в использование этой возможности».

Стив Род (Steve Rode), менеджер по развитию бизнеса (подразделение «Капсулы и ингредиенты для здравоохранения») компании Lonza, уточняет, что рост числа биопрепаратов, а также малых молекул, доставляемых альтернативными путями, является одним из главных трендов в отрасли. «Инновации в области крупных молекул и биотехнологических препаратов также означают повышенное внимание к разработке и пероральной доставке более крупных молекул, таких как белки, пептиды и моноклональные антитела, – говорит он. – Таким образом, рынок оказывается в выигрыше как от постоянного внимания к пероральной доставке малых молекул, так и от действий разработчиков, которые стремятся создать механизмы доставки больших биологических молекул тем же путем. В последнее время появились биотерапевтические средства, содержащие живые организмы, для которых необходимы специфические формы дозирования, обеспечивающие стабильность и целенаправленную доставку».

Использование более высокоактивных соединений привело к необходимости разработки лекарственных препаратов, содержащих АФИ в низкой дозе, что повлияло как на разработку рецептур, так и на стратегии производства лекарственных форм с таргетированной доставкой, объясняет Ричард Шук (Richard Shook), директор по техническому сервису лекарственных препаратов и интеграции бизнеса компании Cambrex. «Специалисты в области рецептур должны использовать целостный подход к разработке, интегрируя соответствующие вспомогательные вещества и

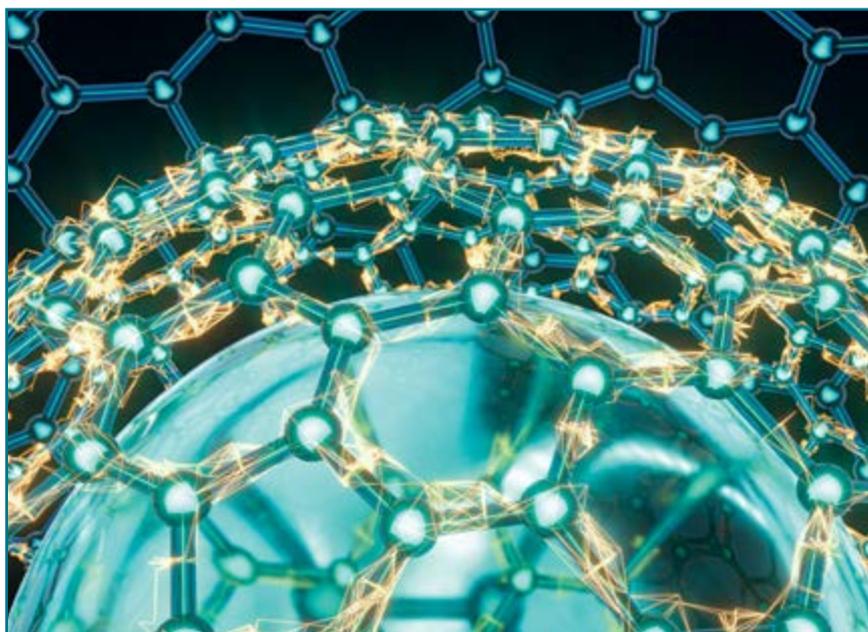
обеспечивая стабильность и равномерность распределения компонентов в готовой лекарственной форме, – утверждает он. – В ходе разработки технологического процесса стратегия производства должна быть надежной, обеспечивая баланс между эффективностью и рентабельностью».

Более сложные в разработке и производстве соединения, требующие новых рецептур и/или стратегий доставки для достижения желаемого терапевтического эффекта, продолжают активно формировать новые направления, утверждает Лонни Бариш (Lonnie Barish), вице-президент по развитию бизнеса и маркетингу компании Vora Pharmaceuticals. «Спрос на экспертные знания о том, как преодолеть проблемы, связанные с низкой растворимостью, недостаточной проницаемостью или коротким периодом полураспада, стремительно растет. Производители лекарственных средств все чаще прибегают к экспертным техническим решениям контрактных организаций по разработке и производству (contract development and manufacturing organizations –

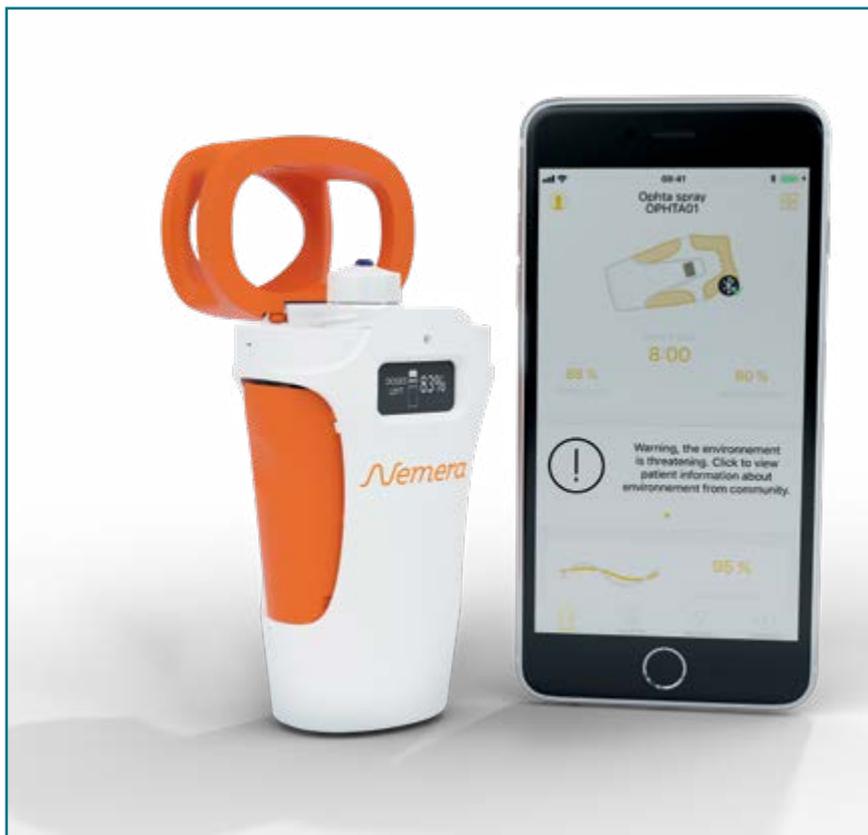
CDMO) для использования этих АФИ в коммерческом производстве», – говорит он.

Пол Киппакс (Paul Kirpax), директор фармацевтического подразделения компании Malvern Panalytical, подчеркивает, что стремление к использованию труднорастворимых АФИ привело к необходимости разработки все более сложных рецептур и процессов, даже для «простых» твердых лекарственных форм для перорального применения. «Такие технологии, как микронизация АФИ или наноизмельчение, применяются для улучшения растворимости АФИ, – отмечает он. – Кроме того, компании стремятся использовать аморфные АФИ, которые по своей природе менее стабильны, но демонстрируют более высокую растворимость. В результате выполнения этих условий значительно возросли требования, предъявляемые к средствам измерения физико-химических показателей, которые необходимы для подтверждения микроструктуры и стабильности АФИ в составе рецептуры».

По словам Роба Ли (Rob Lee), президента подразделения CDMO компании Lubrizol Life Science



Одной из ключевых тенденций, влияющих на разработку лекарственных средств, является увеличение количества биопрепаратов и, следовательно, необходимость поиска новых способов эффективной доставки таких сложных соединений



В ряде терапевтических областей широко используются персональные устройства, такие как мобильные телефоны и носимые устройства, для улучшения управления лечением и поддержки соблюдения пациентами схемы лечения

Health, сильнее всего на готовые лекарственные формы влияют такие тенденции как растущее применение инъекционных препаратов пролонгированного действия, имплантов и использование нерастворимых в воде молекул. «Нерастворимые в воде соединения всегда были рядом, но благодаря новым технологиям разработки лекарственных средств мы можем вводить их в рецептуру, а не пренебрегать ими, как это делалось несколько десятилетий назад, – заявляет он. – Это означает, что все больше сложных в разработке рецептур соединений имеют шанс попасть на рынок для применения в передовых методах лечения».

«В последние несколько лет наблюдается рост спроса на современные лекарственные формы, такие как препараты с контролируемым высвобождением, мультипартикулярные таблетки, распадающиеся в ротовой полости таблетки,

назальные препараты или новые соединения с фиксированным содержанием ингредиентов, – добавляет г-н Кузьмов. – Новые лекарственные формы позволяют решать основные проблемы пациентов, способствуя соблюдению протокола лечения, обеспечивая правильное введение препарата в необходимой дозе или улучшая качество жизни пациента».

Для Мануэля Леала (Manuel Leal), директора по развитию бизнеса компании Idifarma, самой важной тенденцией в области разработки лекарственных форм стало создание гибридных препаратов, предполагающее расширение применения существующих молекул по новым показаниям или в новой лекарственной форме.

Разработчиков лекарственных средств также ожидают изменения в сфере орфанных препаратов, объем рынка которых к 2024 г. [2] ожидает двукратное увеличение,

что частично связано с реализацией плана FDA по модернизации орфанных лекарств. «Для минимизации побочных реакций и достижения наилучшего терапевтического эффекта применяются принципы персонализированной медицины – индивидуальное лечение отдельных пациентов или их подгрупп, – отмечает г-н Бариш. – Генетическое профилирование и эпигенетика, изучение наследственных изменений фенотипа дают представление о различных популяциях пациентов, о влиянии на фармакокинетику и фармакодинамику. Благодаря этому врачи смогут более избирательно подходить к назначению лекарственных средств пациентам, принимая во внимание их эффективность в определенных подгруппах населения».

«Новой тенденцией является переход от лекарств-блокбастеров с одинаковой для всех готовой лекарственной формой к персонализированным препаратам, – считает Фредерик Бордес-Пикард (Frederique Bordes-Picard), менеджер по развитию инновационных продуктов, капсул и ингредиентов для здоровья компании Lonza. – В таких областях, как онкология, особое внимание уделяется активным компонентам с таргетированным воздействием, которые используют для лечения более конкретных малочисленных групп пациентов».

«Усиление контроля со стороны регуляторных органов активизировало усилия отрасли по разработке риск-ориентированных подходов и повысило потребность в интеграции методологии QbD (качество, встроенное на этапе разработки) в ходе создания лекарственных средств, – подчеркивает г-н Шук. – Для правильного применения этой методологии необходимо более четко определить основные качественные характеристики лекарственной формы и факторы, влияющие на эти характеристики».

### Инвестируя в инновации

«Чтобы удовлетворить спрос на комплексные решения по доставке

лекарств, производители инвестируют средства в инфраструктуру и мощности для успешного производства в больших масштабах новых лекарственных форм следующего поколения, – говорит г-н Кузьмов. – Помимо инвестиций в основные средства производителям необходимо обеспечить наличие опытного персонала, обладающего экспертными знаниями, для работы в различных проектах по разработке».

Как утверждает г-н Грен, на протяжении многих лет непрерывно совершенствуются существующие подходы к разработке, причем имеющиеся устройства являются прекрасным примером таких достижений. «Ингаляторные устройства существуют уже несколько десятилетий; однако новые устройства намного проще в использовании. То же самое относится и к инъекционным устройствам, – отмечает он. – Многие технологии модифицированного высвобождения, такие как гранулы с покрытием, также были разработаны десятилетия назад, но теперь они проще в использовании, так как у нас больше опыта в их применении».

Г-жа Бордес-Пикард добавляет, что в ряде терапевтических областей также широко используются персональные устройства, такие как мобильные телефоны и носимые устройства, для улучшения управления лечением и поддержки соблюдения пациентами схемы лечения. «Были проведены расширенные исследования возможностей использования назальных, легочных и трансдермальных путей доставки в качестве альтернативы инъекционному введению и пероральному приему препаратов по мере смещения внимания производителей на разработку лекарственных средств, все более ориентированных на пациента», – утверждает она.

Достижения в области вспомогательных веществ также оказали влияние на подходы к составлению рецептур, поскольку новые эксципиенты и инновационные технологии помогают ученым, осуществля-



Технология CAR (химерный рецептор антигена – chimeric antigen receptor) позволяет перепрограммировать собственные иммунные клетки пациента за пределами его тела, с тем чтобы создать CAR, позволяющий охотиться на раковые клетки и эффективно разрушать опухоли у пациента

ющим разработку рецептур, в создании инъекционных лекарственных форм для нерастворимых соединений, подтверждает г-н Ли. «Инновации в разработке вспомогательных веществ оказали значительное влияние на лекарственные средства, содержащие АФИ в низких дозах, – добавляет г-н Шук. – Составители рецептур могут определить важнейшие свойства сырья, из которого изготавливается лекарственное средство, и совместно с производителями обеспечить соответствие спецификаций вспомогательных веществ этим характеристикам».

Кроме того, появились функциональные вспомогательные вещества, улучшающие стабильность и растворимость биофармацевтических соединений или позволяющие осуществлять их целенаправленную доставку, что устранило некоторые из потенциальных барьеров для перорального приема биологических препаратов, сообщает г-н Род. «Для улучшения возможностей и потенциала возможных кандидатов для лекарственных препаратов с низкой растворимостью или био-

доступностью мы наблюдаем более активное использование таких методов, как распылительная сушка, – продолжает он. – Кроме того, возросло применение оборудования, которое более аккуратно наполняет капсулы точным количеством собственно АФИ, позволяя производителям ускорить проведение первых клинических исследований с участием людей».

По словам г-на Леала, инновационные технологии, такие как распылительная сушка, сыграли важную роль в разработке и перепрофилировании многих препаратов, содержащих труднорастворимые ингредиенты. «Распылительная сушка является одной из наиболее подходящих технологий для улучшения растворимости и, следовательно, повышения биодоступности труднорастворимых соединений, – говорит он. – Решение этой сложной проблемы открывает широкие горизонты для потенциальных применений и инноваций».

По мнению г-на Барриша, применение метода экструзии-сферонизации обеспечивает равномерное и предсказуемое распределение и



Важной тенденцией в будущем, несомненно, станет сочетание доставки лекарственных форм с цифровыми технологиями, будь то для наблюдения за пациентом или для оказания помощи в процессе доставки

транспортировку АФИ в пищеварительном тракте. «Благодаря простоте и скорости обработки, а также способности выдерживать высокие нагрузки эта технология производства привлекает все больше внимания, – утверждает он. – Она невероятно универсальна. Гранулы различного состава можно смешать и включить в состав рецептуры препарата, что позволит доставить два АФИ или более в один либо несколько участков пищеварительного тракта в одной капсуле». Кроме того, этот метод позволяет повысить безопасность и эффективность АФИ и улучшить их биодоступность путем контроля или изменения параметров высвобождения. Данную технологию широко используют для разработки составов с модифицированным (быстрым, замедленным или отсроченным во времени) высвобождением.

«Одним из ключевых нововведений за последние 10 лет стало растущее признание регуляторными органами методов физико-химического анализа *in vitro* для оценки биодоступности и/или биоэквивалентности, – говорит г-н Киппакс. – Применение этих методов позволяет избежать проведения сложных клинических исследований с целью доказательства эквивалентности для сложных лекарственных форм. Это стало существенным фактором, способствующим разработке сложных лекарственных препаратов компаниями, которые выпускают генерики».

Методы *in vitro* предлагают широкие возможности и успешно используются при разработке и производстве как генериков, так и оригинальных препаратов, считает г-н Киппакс. Сочетая физико-химический анализ с применением но-

вых подходов к моделированию и цифровых инструментов проектирования, можно предсказать свойства лекарственных средств, которые потребуются для достижения биодоступности. «Эти методы способствуют выбору наиболее оптимальной лекарственной формы, а также разработке надежного технологического процесса», – убежден г-н Киппакс.

Уделяя особое внимание препаратам местного действия, г-н Драммонд добавляет, что основные достижения были отмечены в области использования моделей *in vitro* с применением живых тканей человека для оптимизации активности рецептур лекарственных средств. «Эти модели в настоящее время используют не только для измерения проникновения, но и для мониторинга активности препаратов и снижения риска при принятии ре-

шения о проведении клинических испытаний с использованием живых тканей человека», – отмечает он.

### Тенденции определяют спрос

По мере роста доступности услуг системы здравоохранения повышается спрос на все виды лечения, заявляет г-н Бариш. «Уже сейчас существует повышенный спрос на лечение вновь выявленных и редких заболеваний, что побуждает разрабатывать новые методы, приемы, материалы и вспомогательные вещества для обеспечения безопасности, эффективности и стабильности будущих сложных лекарственных препаратов», – говорит он.

Ориентация на пациента и все более усложняющаяся природа молекул в портфолио разрабатываемых препаратов – факторы, которые стимулируют спрос на передовые лекарственные формы и методы разработки рецептур, подтверждает г-н Кузьмов. «Тенденция ориентированности на потребности пациента сохранится и в разработке рецептур лекарственных средств для парентерального введения, в том числе за счет создания инъекционных препаратов длительного действия или использования устройств для упрощения инъекционных процедур для пациентов, – отмечает он. – В то же время усилия исследователей будут направлены на разработку неинвазивных методов доставки биопрепаратов и других видов лечения препаратами, которые трудно усваиваются при пероральном приеме».

Г-н Ли считает развитие биопрепаратов мощной движущей силой: «С появлением на рынке большего количества биопрепаратов предпочтительные для них пути доставки могут изменить статус-кво. Уже

сейчас интерес к инъекционным формам длительного действия для биомолекул существенно возрос, и эта тенденция сохранится. Тем не менее лекарственные формы для перорального применения будут занимать существенную долю рынка, хотя свое развитие найдут и дальнейшие исследования альтернативных путей доставки, например назальные, чему способствует принятие таких поправок к регуляторным механизмам, как FDA 505(b)[2]».

Г-н Шук считает, что способность точно дозировать активные молекулы, минимизируя при этом негативное системное воздействие на пациента, является важной задачей будущего: «Дальнейшая разработка форм с модифицированным высвобождением активного компонента позволит доставлять его к определенному месту лечения. Это обеспечит попадание активного вещества в нужный участок организма в нужное время в нужном количестве, что будет способствовать прекращению болезни при минимальном воздействии на организм пациента».

Предполагается, что персонализированные методы лечения изменят подход компаний к лекарственным формам. «На мой взгляд, вполне вероятно, что индустрия продолжит отказываться от подхода, основанного на больших объемах выпуска лекарственной формы «одной дозировки на все случаи жизни» в пользу производства меньших по размеру партий полностью персонализированных лекарственных форм», – рассуждает г-жа Бордес-Пикард.

Такое стремление к созданию лекарственных средств с таргетированным воздействием для небольших групп пациентов может иметь множество последствий, до-

бавляет г-н Грен. «Трехмерная 3D-печать – это технология, которая может позволить очень высокую степень адаптации лекарства под индивидуальные потребности пациента. Тем не менее ряд проблем, касающихся обеспечения качества и стоимости, может ограничить использование трехмерной печати в течение следующих 10 лет, – продолжает он. – Вместо этого очень полезными могут оказаться адаптация традиционной технологии производства, придание ей большей гибкости и возможность выпускать небольшие партии».

Г-н Киппакс отмечает четко прослеживающиеся изменения в подходах компаний к выбору лекарства-кандидата: они стремятся выбирать из портфолио лекарства-кандидаты, которые снижают риски, связанные с их масштабированием и производством. «Парадигма смещается с разработки конкретных процессов, направленных на создание единого лекарственного препарата, к применению стандартизированных подходов к непрерывному производству. Поэтому отбор АФИ-кандидатов и рецептур будет все больше основываться на их соответствии этим процессам», – убежден он.

«Важной тенденцией в будущем, несомненно, станет сочетание доставки лекарственных форм с цифровыми технологиями, будь то для наблюдения за пациентом или для оказания помощи в процессе доставки, – резюмирует г-н Драммонд. – Это захватывающее время в индустрии разработки лекарственных средств, и пандемия COVID-19 позволила убедиться в значимости инноваций для пациентов, а также в ценности здоровья и благополучия для населения и государственных органов власти».

### Список литературы:

1. Lenn J.D. et al. *J. Invest. Dermatol.*, 138 (2), 282 – 290 (2018).
2. Evaluate Pharma, «Orphan Drug Report 2019», [info.evaluate.com](http://info.evaluate.com), Market Report, April 2019.