

# Мультипартикулярные системы (MUPS) в педиатрии

Д-р Норберт Пёллингер, старший консультант компании Glatt Pharmaceutical Services GmbH & Co. KG

## Вступление

Для терапевтического лечения в педиатрии необходимы лекарственные препараты, которые подходят детям, обеспечивают безопасное и эффективное лечение и не вызывают страха у юных пациентов.

В идеале детские лекарства должны быть в жидкой или твердой форме. При разработке лекарственных препаратов для детей вкусовая привлекательность является неотъемлемой характеристикой и призвана не вызывать отторжения при приеме лекарства: взрослые могут «проглотить большую горькую, но полезную пилюлю», а дети – нет. Очень горький вкус лекарства может сохраняться от нескольких минут до 1 ч, его не так просто замаскировать ароматизаторами или сахаром, поэтому неприятный вкус нужно эффективно «инкапсулировать» и замаскировать. Основное правило для препаратов в твердой форме, таких как микрогранулы, гранулы и минитаблетки, особенно для новорожденных и маленьких детей, – чем меньше, тем лучше.

## 1. Микрочелюсти – интересная технология производства лекарственных препаратов, применяемых в педиатрии

Конечно, можно использовать и препараты в форме порошка или гранул, однако только в том случае, если вкус активного вещества действительно улучшен путем добавления ароматизаторов и подсластителей. В свою очередь, концепция микрочелюстирования дает возможность полностью инкапсулировать даже самые неприятные или горькие активные вещества и нейтрализовать вкус лекарства.

Микрочелюсти представляют собой сферические частицы размером <500 мкм. Они настолько малы, что при их приеме во рту отсутствуют какие-либо крупинки или неприятные ощущения. С точки зрения технологии, сферические микрочелюсти с активным веществом являются идеальным субстратом для последующего нанесения покрытия: круглые, гладкие, устойчивые, они позволяют быстро достичь необходимого однородного покрытия по сравнению с гранулами неоднородной формы.

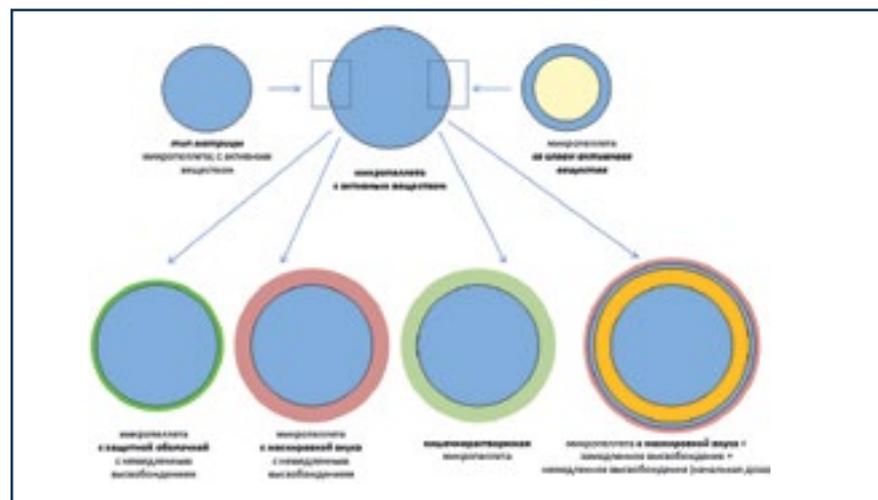


Рис. 1. Микрочелюсти с активным веществом с разными функциональными возможностями

Автор:



## НОРБЕРТ ПЁЛЛИНГЕР,

Glatt Pharmaceutical Services  
Изучал фармацию в Университете Людвиг-Александера в Эрлангене и получил докторскую степень в области фармацевтической технологии. С 1987 по 1995 г. работал в отделе фармацевтических разработок компании Bayer Leverkusen AG и был руководителем отдела, ответственного за производство материалов для клинических испытаний в международных клинических исследованиях. С 1995 г. работал в компании Glatt GmbH в Бинцене и отвечал за хозяйственное подразделение компании Glatt Pharmaceutical Services. Сегодня д-р Пёллингер является старшим консультантом компании Glatt Pharmaceutical Services GmbH & Co. KG

Оптимальная пленочная оболочка не только позволяет замаскировать вкус, но и обеспечивает контролируемое высвобождение активного вещества (рис. 1).

Микрочелюсти представляют собой многообещающую технологию для применения в педиатрии, которая позволяет выпускать большой ассортимент лекарств в

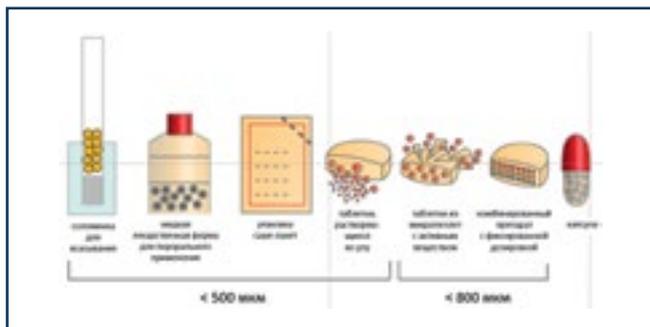


Рис. 2. Лекарственные формы для перорального применения с микропеллетами (<math>< 500 \mu\text{m}</math>) и гранулами

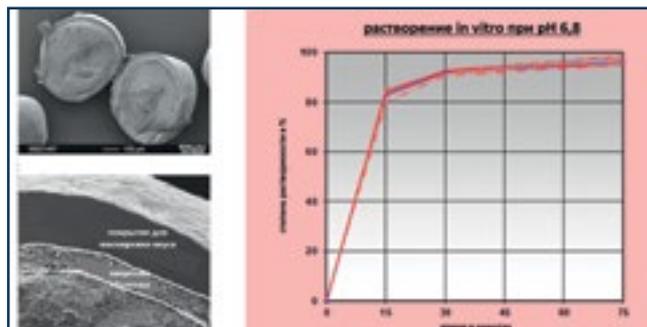


Рис. 3. in vitro высвобождение кларитромицина из микропеллет с маскировкой вкуса

разных дозах для детей на основе одной мультипартикулярной рецептуры (рис. 2).

## 2. Примеры лекарственных препаратов для детей в форме микропеллет с замаскированным вкусом

### 2.1. Микропеллеты кларитромицина

Макролид кларитромицин в жидкой форме назначают детям в дозе от 250 до 500 мг.

Чтобы избежать резкого горького вкуса лекарства, микропеллеты производятся с высоким содержанием активного вещества и покрываются оболочкой, маскирующей вкус. Микропеллеты кларитромицина выпускаются во флаконах с порошковой суспензией; также возможна упаковка в саше, стик-пакеты или соломинки (Xstraw®) с однократной дозой. После приготовления суспензии активное вещество не должно высво-

бождаться из микропеллет с замаскированным вкусом, ведь иначе лекарство в жидкой форме будет горьким. Однако после приема активное вещество должно быстро раствориться (рис. 3) и попасть в систему кровообращения.

Водорастворимость кларитромицина очень низкая – всего 0,3 мг/л. Высокую биодоступность препарата нельзя гарантировать без надлежащей рецептуры. Поэтому микропеллеты кларитромицина наряду с активным веществом содержат еще и солюбилизующее вещество (рис. 4).

Микропеллеты кларитромицина производятся по технологии Glatt MicroPX™. Это непрерывный процесс агломерации в псевдооживленном слое, в результате чего образуются мелкие высокозаряженные гранулы с активным веществом, имеющим узкий гранулометрический состав. После гранулирования на капсулу по технологии

псевдооживления в модуле Вурстер наносятся слои, маскирующие вкус.

### 2.2. Микропеллеты гидрокортизона с замаскированным вкусом

В рамках европейского проекта финансирования разработки лекарств TAIN (лечение недостаточности надпочечников у новорожденных и детей первого года жизни) Glatt Pharmaceutical Services в сотрудничестве с компанией Diurnal (Великобритания) разработала новый лекарственный препарат на основе гидрокортизона для детей. Раньше готового лекарственного средства для детей не было, поэтому для их лечения часто приходилось измельчать таблетки гидрокортизона для взрослых и наполнять полученным порошком капсулы.

Новый детский гидрокортизонавый препарат Alkindi® произ-

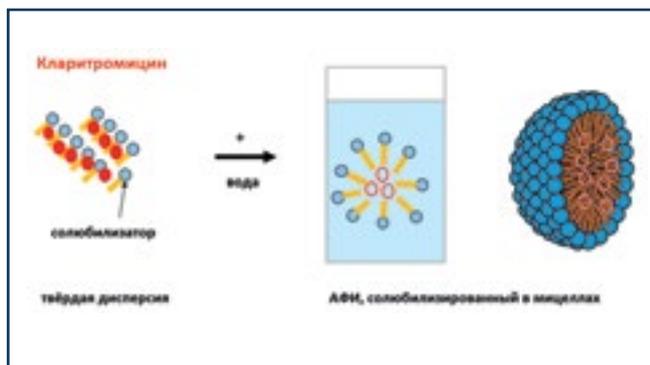


Рис. 4. Солюбилизация водонерастворимого активного вещества с помощью солюбилизатора

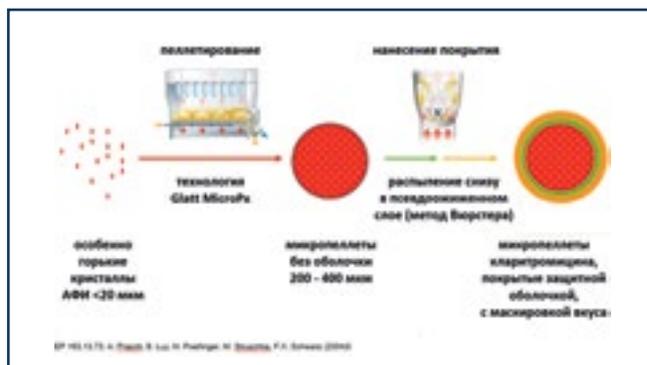


Рис. 5. Производство микропеллет кларитромицина с маскировкой вкуса

## Мультипартикулярные системы

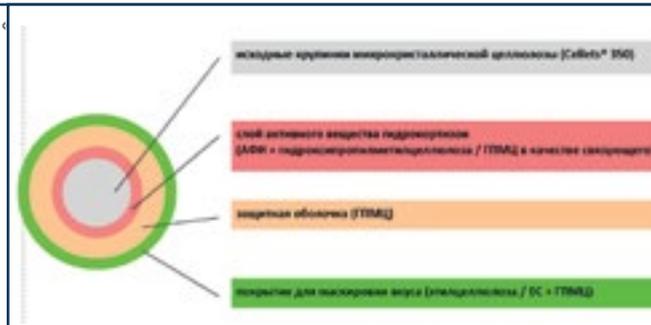


Рис. 6. Структура микропеллеты гидрокортизона с маскировкой вкуса для детей (Alkindi®, Diurnal, Великобритания)



Рис. 7. Производство микропеллет гидрокортизона с маскировкой вкуса

водства компании Diurnal разрешен к применению у детей младше 2 лет.

Оболочка капсулы представляет собой лишь первичную упаковку, которую не нужно глотать. Содержимое капсулы, микропеллеты с замаскированным вкусом, можно всыпать прямо в рот пациента или размешать с жидкостью или кашей. Размер микропеллет позволяет вводить их в организм даже через назальный или желудочный зонд.

На рис. 6 представлена структура микропеллеты гидрокортизона с маскировкой вкуса. При выборе вспомогательных веществ разработчики уделили особое внимание возможности их применения для целевой группы пациентов – детей, поэтому они используют исключительно натуральные вспомогательные вещества: целлюлозу и ее производные.

Концепция рецептуры позволяет производить многослойные пеллеты по технологии псевдооживления в модуле Вурстера с распылением снизу (рис. 7). Слои активного вещества, защитного покрытия и маскировки вкуса поочередно наносятся на целлюлозную гранулу.

Эта технология представляет собой удачную модель производства высокоэффективных лекарственных препаратов: вместо множества технологий и отдельных этапов, как при выпуске препаратов в таблетированной форме, для пеллет используют только технологию псевдооживления с распылением снизу или технологию Вурстера.

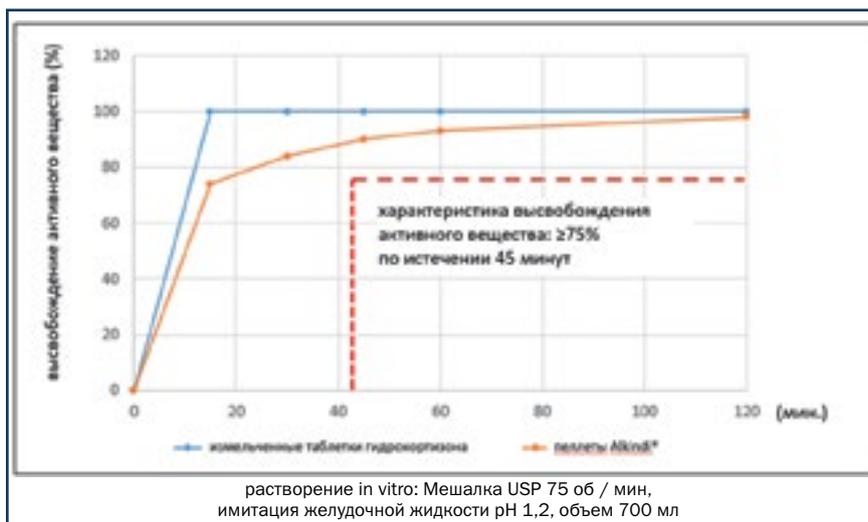


Рис. 8. in vitro высвобождение гидрокортизона из микропеллет с маскировкой вкуса 0,5 мг

Гидрокортизон высвобождается из микропеллет с замаскированным вкусом так же быстро, как из измельченных таблеток гидрокортизона (рис. 8).

Содержание гидрокортизона в капсулах для всех дозировок – от 0,5 до 5 мг – одинаковое: критерий приемлемости согласно ЕР составляет 2,2, относительное стандартное отклонение содержания не превышает 1%.

### 3. Заключение

Такие мультипартикулярные формы, как микропеллеты, представляют собой многообещающую технологию для производства лекарственных препаратов, используемых в педиатрии, особенно если необходима высокоэффективная маскировка вкуса.

Микропеллеты с активным веществом также могут быть покрыты дополнительными функциональ-

ными оболочками (например, для контролируемого высвобождения активного вещества).

Микропеллеты можно давать детям как в нерастворенной форме, так и вместе с питанием, например, смешав с кашей, или в форме жидкой суспензии. □



#### Контактная информация:

[www.glatt.com](http://www.glatt.com)  
[info.we@glatt.com](mailto:info.we@glatt.com)

**Glatt Ingenieurtechnik GmbH,**  
**Представительство в РФ:**  
РФ, 117630, Москва,  
ул. Обручева, 23, корп. 3.  
Тел.: +7 (495) 787-42-89  
[info@glatt-moskau.com](mailto:info@glatt-moskau.com)

