

УДК 615.014

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.63.90.001>

К ВОПРОСУ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ

Е.И. Молохова, доктор фарм. наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, profmol17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9376-4998>

А.В. Фотеева, канд. мед. наук, генеральный директор ООО «Парма Клиникал», a.foteeva@parmaclinical.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3752-7848>

Н.Б. Ростова, доктор фарм. наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава РФ, n-rostova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5579-394X>

Для актуализации ассортимента портфеля отечественных производителей в соответствии с государственной политикой в части лекарственного обеспечения населения РФ и оценки необходимости производства проведен маркетинговый анализ современного ассортимента нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов для детей на основе ибупрофена. Анализ показал, что владельцами регистрационных удостоверений большинства (38%) зарегистрированных лекарственных препаратов являются отечественные предприятия-производители. Доля суспензий в общем ассортименте пероральных лекарственных форм ибупрофена – не более 30%, из них 60% предназначены для применения в детской практике. Проведен сравнительный анализ составов суспензий ибупрофена 6 предприятий-производителей, обеспечивающих получение стабильных гетерогенных систем.

Предложена методологическая схема фармацевтической разработки и выделены критические точки производства суспензии ибупрофена. Организация производства жидких лекарственных форм для детей, отвечающих

критериям эффективности и безопасности, на примере суспензии ибупрофена позволит расширить ассортиментный портфель отечественного производителя в соответствии с индикаторами эффективности «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года».

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, детские лекарственные формы, гетерогенные системы, ибупрофен

Принятой Министерством здравоохранения «Стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» (Стратегия) предусмотрено повышение доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения с целью удовлетворения потребностей населения и системы здравоохранения на основе формирования рациональной и сбалансированной с имеющимися ресурсами системы ЛО населения РФ [1] путем решения ряда задач:

- обеспечение рационального использования ЛП для медицинского применения;

- совершенствование порядков формирования перечней ЛП для медицинского применения, обеспечение которыми осуществляется в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг;
- обеспечение безопасности, эффективности и качества ЛП для медицинского применения; и др.

Для достижения данных задач государством проводится планомерная политика поддержки отечественных производителей ЛП, предусматривающая разные механизмы и регламентированная рядом документов, направленная на все этапы обращения ЛС, начиная от фармацевтической разработки до реализации из аптечных организаций.

Для оценки эффективности реализации положений Стратегии предусмотрены показатели и индикаторы эффективности. Так, индикатором достижения задачи по совершенствованию перечней ЛП является «процент производства отечественных ЛП для медицинского применения по номенклатуре перечней, обеспечение которыми осуществляется

в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также в рамках оказания государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг» [1].

В этой связи **целью** настоящего исследования являлось изучение возможности расширения ассортиментного портфеля отечественного производителя на примере востребованного нестероидного противовоспалительного ЛП для детей.

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают лидирующие позиции по объемам потребления населением. Традиционно НПВП классифицируют по химической структуре, периоду полувыведения из организма и селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (ЦОГ) (табл. 1, 2) [2]. Значительная часть ЛП данной группы отпускается без рецепта и применяется без назначения врача в рамках ответственного самолечения при различных симптомах и заболеваниях. В связи с этим остается актуальным вопрос об эффективности и относительной безопасности ЛП данной группы, особенно в отношении уязвимых групп населения (дети, пожилые и др.) [3].

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

Группы	Основные подгруппы	Представители
Производные кислот	Салициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота
	Уксусная кислота	Диклофенак, кеторолак, индометацин, ацеклофенак
	Пропионовая кислота	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
	Производные пиразолона	Фенилбутазон, оксифенилбутазон, метамизол натрия
	Оксикамы	Пироксикам, мелоксикам, лорноксикам
Некислотные соединения	Производные сульфониламида	Нимесулид
	Коксибы	Целекоксиб, этерококсиб

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВП ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

Группа НПВП	Представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Большинство НПВП (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен и др.)
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Мелоксикам, нимесулид, этодолак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб
Ингибиторы ЦОГ-3	Парацетамол

Политикой, направленной на рациональное использование ЛС, проводимой ВОЗ, определены перечни основных ЛП, рекомендованных странам-участницам в качестве базовых при формировании национальной лекарственной политики [4]. В состав перечней включены наиболее эффективные, безопасные и экономичные с точки зрения затрат ЛП. Среди всего многообразия НПВП лишь 3 МНН – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и парацетамол – входят в Примерный перечень ВОЗ основных ЛС, включая перечень ЛП для детей.

Предпочтительные лекарственные формы для различных путей введения ЛП в организм в зависимости от возраста ребенка классифицированы следующим образом:

- для приема внутрь: растворы/капли, эмульсии/суспензии, шипучие формы, порошки/гранулы, таблетки, капсулы, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки;
- интраназально: назальные растворы/капли, мази;
- ректально: суппозитории, клизмы, ректальные капсулы;
- наочно: пасты, мази, трансдермальные пластыри;
- парентерально: внутривенно, внутримышечно, подкожно, капельницы;
- ингаляционно: небулайзер, спейсер, порошковый ингалятор;
- глазные формы: капли, мази [5].

Если говорить о выборе лекарственной формы из группы «приема внутрь» в зависимости от возраста ребенка, то наиболее широкий возрастной диапазон имеют жидкие лекарственные формы.

Основным перечнем в РФ, на котором строится государственная политика в части лекарственного обеспечения населения, является Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для медицинского применения. В действующий на 2021 год перечень из группы НПВП включены диклофенак, кеторолак, лорноксикам, ацетилсалициловая кислота и др., но лишь ибупрофен, кетопрофен и парацетамол представлены в лекарственных формах, предназначенных для детей: сироп, суппозитории ректальные, суспензии и раствор для приема внутрь [6].

По данным Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) на 20 февраля 2021 года, зарегистрировано 82 наименования ЛП, содержащих в качестве действующего вещества ибупрофен, и более 200 наименований, содержащих парацетамол, в различных лекарственных формах (ЛФ) [7].

Учитывая маркетинговую политику современного фармацевтического рынка, особое внимание в проведенном исследовании уделено держателям регистрационных удостоверений (РУ) и лекарственным формам

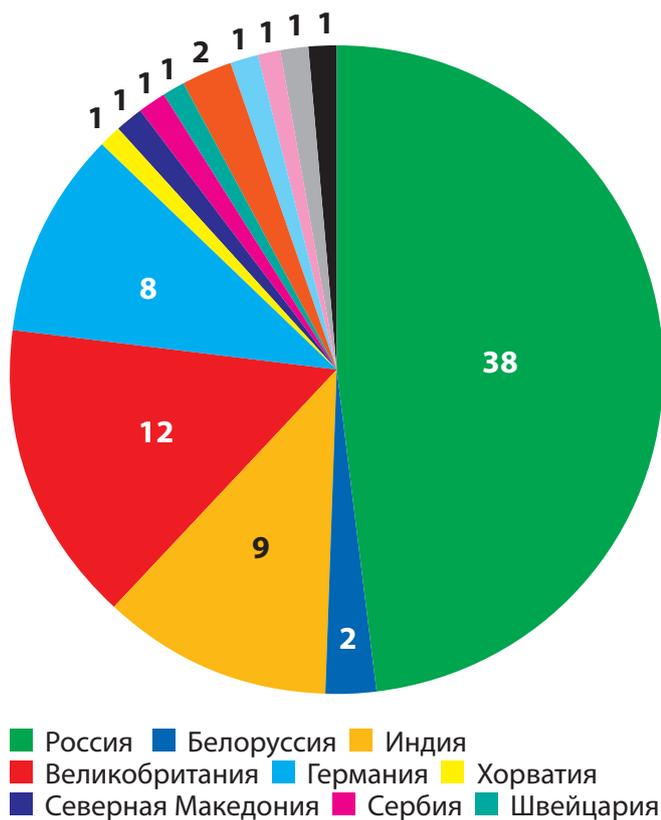


РИС. 1. Страны – владельцы регистрационных удостоверений на лекарственные препараты ибупрофена

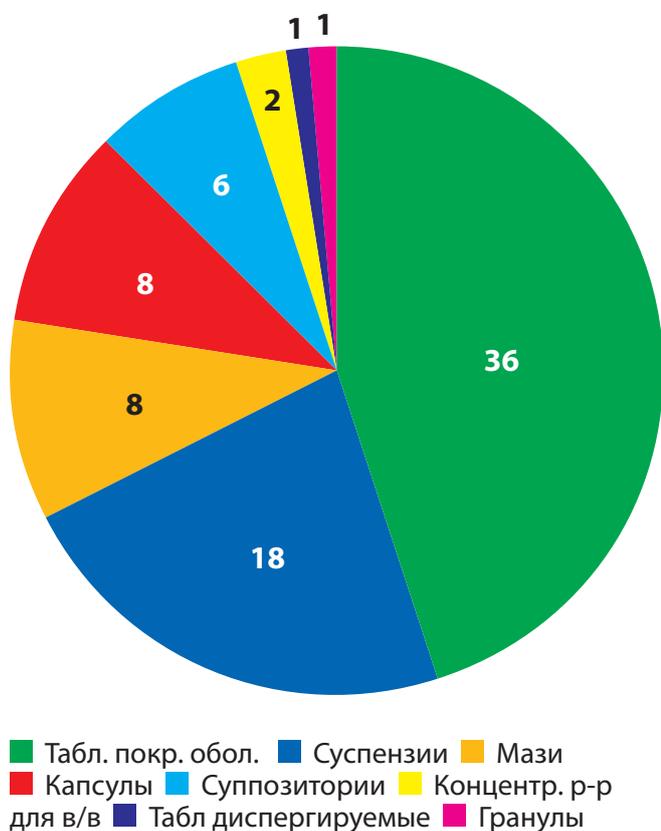


РИС. 2. Лекарственные формы ибупрофена

ибупрофена. На рис. 1, 2 представлены результаты анализа препаратов ибупрофена по владельцам РУ разных стран и лекарственным формам. Наибольшее количество ЛП с ибупрофеном выпускается в РФ (47,5%) от общего числа зарегистрированных. Чаще они представлены твердыми дозированными лекарственными формами. 37% лекарственных препаратов выпускается странами Западной Европы, из них больше всего – в Великобритании («родина» создания ибупрофена) и Германии. Индия представлена комбинированными ЛП, содержащими ибупрофен и парацетамол.

Анализ лекарственных форм ибупрофена показал, что мягкие лекарственные формы (мази и суппозитории) составляют 18% от общего числа зарегистрированных ЛП изучаемой группы. Наиболее распространенными являются пероральные лекарственные формы ибупрофена, составляющие 80% от общего числа зарегистрированных. Из них на долю суспензий приходится около 28% (рис. 2).

Современный уровень развития медицины определяет использование ЛП в виде специальных детских лекарственных форм, обеспечивающих возрастное дозирование действующего вещества, эффективность и удобство использования. На сегодняшний день в педиатрической практике широко применяют ЛП в виде скорректированных сиропов, суспензий, пастилок, водорастворимых порошков, гранул и таблеток с приятным вкусом. Среди ЛФ для приема внутрь предпочтительными являются жидкие лекарственные формы: растворы гомогенные (растворы и капли) и гетерогенные (суспензии и эмульсии).

Среди зарегистрированных ЛП ибупрофена значительную часть занимают ЛФ, применяемые в педиатрической практике, – суспензии для приема внутрь. Суспензии для приема внутрь обладают рядом преимуществ, среди которых более быстрое проявление фармакологического действия по сравнению с твердыми лекарственными формами, выраженное

продолжительное действие по сравнению с фармацевтическими растворами, удобство приема, возможность корректирования вкуса и запаха, что имеет существенное значение в педиатрической практике, и другие.

Проведен анализ зарегистрированных суспензий ибупрофена. По данным ГРЛС, в РФ зарегистрировано 23 суспензии ибупрофена, из них 14 детских и 2 суспензии, содержащие комбинацию ибупрофена и парацетамола. Оценка информации о ЛП проводилась по данным инструкций по медицинскому применению ЛП, представленных в ГРЛС, по разделам: состав, описание, форма выпуска, условия хранения, срок годности, условия отпуска, производитель.

Большая часть ЛП выпускается российскими компаниями, зарубежные страны-производители представлены Германией, Польшей, Великобританией (ибупрофен), Францией (парацетамол) и Индией (комбинация ибупрофена и парацетамола). При этом необходимо отметить, что комбинированные суспензии на сегодняшний день представлены только зарубежными производителями, что представляет интерес для российских производителей ЛП.

Сравнительная характеристика составов суспензий ибупрофена представлена в табл. 3.

В качестве стабилизатора устойчивости гетерогенной системы в большинстве составов используется раствор ксантановой камеди, чаще в сочетании с глицеролом, представляющий собой 75% раствор глицерина. Учитывая биотехнологическое происхождение ксантановой камеди, в ряде инструкций допускается корректировать ее содержание в составе суспензий от 25,0–35,0 мл / 5 мг в зависимости от вязкости стабилизатора. В некоторых воспроизведенных составах ксантановая камедь дополнена другими высокомолекулярными веществами, такими как макроглицеринат гидроксистеарат, гипромеллоза, а в ряде случаев – заменена на кросповидон, кармеллозу

натрия, гипролозу и гидромеллозу. Такие изменения в составе вспомогательных веществ требуют проведения оценки воспроизведенного ЛП на биоэквивалентность [8].

В качестве консервантов в составах суспензий ибупрофена разных производителей широко используются такие химические вещества, как натрия бензоат, домифена бромид, метил- и парагидрооксибензоат, а в качестве корректоров pH – в основном кислоты и соли органических кислот: кислота лимонная, натрия цитрат и натрия фосфат дигидрат. В некоторые составы введено поверхностно-активное вещество – полисорбат-80. Учитывая использование суспензий ибупрофена в педиатрии, в большинство составов введены подсластители, в качестве которых чаще всего используют натрия сахаринат, мальтитол жидкий (E965), сукралозу, ароматизаторы (2M16014 – апельсиновый и 500244E – клубничный вкусы) и красители (E110 – желтый и Понсо 4R – пунцовый). Введение этих групп веществ предъявляет повышенные требования к безопасности ЛП при использовании для новорожденных детей и детей до 1 года.

В соответствии с международными требованиями жидкие ЛФ для детей должны обладать:

- приемлемыми органолептическими свойствами;
- химической и физической стабильностью при приеме.

В составе должны использоваться только безопасные вспомогательные вещества, ЛФ должны иметь удобную упаковку и быть снабжены дозирующим устройством. Физическая стабильность суспензии обеспечивается использованием стабилизаторов, которые должны хорошо смачивать твердые частицы и обладать высокой вязкостью, когда суспензию хранят, и низкой вязкостью, когда суспензию встряхивают.

В качестве методологической основы схемы фармацевтической разработки воспро-

СОСТАВЫ СУСПЕНЗИЙ ИБУПРОФЕНА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Сравнительные характеристики	Название препарата					
	Нурофен для детей	Ибупрофен ФТ	Миг для детей	Ибупрофен – Акрихин	Нурофактор	Ибупрофен
Производитель	Великобритания («Рекитт Бенклизер Хелскэр» Лимитед)	Белорусия (ООО «Фармтехнология»)	Германия («Берлин-Хеми» АГ)	Польша (АО «Медана Фарма»)	Россия (ООО «Тулская фармацевтическая фабрика»)	Россия (ООО «АЛВИЛС»)
Активный фармацевтический ингредиент (в 5 мл суспензии)	100 мг	100/200 мг	200 мг	100 мг	100 мг	100 мг
Стабилизаторы	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Полисорбат-80	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Макроглицерин на гидроксистеарат	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Гипромеллоза	1. Кармеллоза натрия 2. Кросповидон 3. Глицерол 4. Макроглицерин на гидроксистеарат	1. Камедь ксантановая 2. Глицерол 3. Полисорбат-80	1. Кармеллоза натрия 2. Глицерол 3. Гипролоза 4. Гипромеллоза 5. Полисорбат-80
Корректоры pH	1. Натрия цитрат 2. Натрия хлорид 3. Кислота лимонная	1. Раствор натрия гидроксида концентрированный 2. Натрия дигидрофосфата дигидрат 3. Лимонной кислот моногидрат	1. Натрия хлорид 2. Натрия цитрат 3. Кислота лимонная	1. Натрия фосфат дигидрат 2. Кислота лимонная	1. Натрия цитрата дигидрат 2. Кислота лимонная	1. Динатрия эдетата дигидрат
Консерванты	1. Домифена бромид	1. Натрия бензоат	1. Натрия бензоат	1. Метилпарагидроксибензоат 2. Пропилпарагидроксибензоат	1. Домифена бромид	1. Натрия бензоат
Подсластители	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Тауматин 3. Натрия сахаринат	1. Натрия сахаринат	1. Мальтитол жидкий (E965) 2. Сукралоза	1. Сахароза 2. Стевиозид
Красители	–	–	–	1. E110 (желтый)	–	1. Понсо 4R (пунцовый)
Ароматизаторы	1. Апельсиновый (2M16014) 2. Клубничный (500244E)	1. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E)	1. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E) 2. Апельсиновый (2M16014)	1. Клубничный (500244E)

изведенных ЛФ на основе ибупрофена перорального применения для детей использован подход, представленный в работе [9]. Предложенная схема включает следующие этапы:

1. Обоснование состава суспензии для перорального введения на основе анализа отечественного фармацевтического рынка с учетом физико-химических, технологических и биофармацевтических характеристик ибупрофена и с последующей экспертизой возможности производства лекарственной формы на конкретном предприятии.

2. Проведение комплекса технологических исследований, направленных на получение стабильных гетерогенных систем в дисперсионной среде.

3. Стандартизация разработанного препарата по физико-химической, химической и микробиологической стабильности.

4. Оптимизация состава и технологии разработанного лекарственного препарата с последующим масштабированием предлагаемой технологии в условиях серийного производства.

5. Доклинические исследования лекарственной формы, разработка и регистрация НД.

На основании проведенного анализа выделены критические точки производства суспензии ибупрофена, требующие обоснования параметров в ходе фармацевтической разработки:

- *требования к субстанции ибупрофена.* Согласно требованиям ВОЗ, еще до разработки лекарственной формы субстанции должны пройти в лабораторных условиях такие аналитические исследования по физическим и химическим показателям, как: растворимость, константа диссоциации, коэффициент распределения, температура плавления, кристаллические свойства, включая кристаллическую структуру, полиморфизм/псевдополиморфизм, плотность, гигроскопичность, распределение частиц

по размерам, поверхность, скорость растворения, смачиваемость, текучесть, компактность, цвет, запах, вкус, pH насыщенного раствора, химическая и физическая стабильность, совместимость с наполнителями. Среди перечисленных характеристик следует выделить показатель «компактность», для которого в отечественных фармацевтических разработках отсутствуют четкое понятие и экспериментальные методики его определения;

- *определение возможности и целесообразности применения* различных вспомогательных веществ в составе ЛП для детей с учетом их возраста. Перечень вспомогательных веществ для получения суспензий ибупрофена включает стабилизаторы устойчивости гетерогенных систем в жидких ЛФ и их реологические характеристики, консерванты, подсластители, красители и стабилизаторы;
- *технологические параметры получения суспензии как гетерогенной устойчивой системы.* При этом необходимо учитывать, что немаловажным аспектом при разработке ЛП является выбор тары и укупорочных средств, поскольку упаковка должна обеспечить сохранение качества, эффективности и безопасности ЛП на всех этапах его обращения. В зарегистрированных составах суспензий ибупрофена первичная упаковка ЛП является многодозовой и представлена флаконами полимерными или темного стекла, укупоренными алюминиевыми или пластмассовыми навинчиваемыми крышками, как правило, с контролем первого вскрытия и системой защиты от детей. В зависимости от показаний к применению, курса лечения и для удобства потребителя суспензии выпускают в различных фасовках, в наших примерах – от 10 до 1000 мл, а для обеспечения точности дозирования ЛП комплектуют мерным стаканчиком, ложкой или дозирующим шприцем;

- *установление сроков годности.* При анализе данных ГРЛС выявлены различия в сроке годности суспензий. Для большинства ЛП он составляет 2–3 года. Кроме того, большинство производителей устанавливает срок годности после вскрытия флакона в течение 6 месяцев, что следует учесть при планировании фармацевтической разработки при исследовании стабильности ЛП.

Эффективное функционирование фармацевтической системы качества на основе риск-ориентированного подхода, позволяющего оценить критические параметры, создает необходимую основу организации производства жидких лекарственных форм для детей, отвечающих критериям эффективности и безопасности.

ВЫВОДЫ

Проведенный маркетинговый анализ показал недостаточность предложений на фармацевтическом рынке РФ отечественными производителями суспензий на основе нестероидных противовоспалительных средств для детей.

Выделены критические точки производства суспензии ибупрофена, требующие обоснования параметров в ходе фармацевтической разработки.

Расширение ассортиментного портфеля отечественными производителями на соответствие показателям и индикаторам эффективности «Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации до 2025 года» направлено на обеспечение лекарственной безопасности населения РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Приказ Минздрава России от 13.02.2013 №66 «Об утверждении стратегии лекар-

ственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации».

2. Захаренко А.Г. В помощь работнику первого стола // *Вестник фармации.* – 2006. – №1(31), с. 57–69.
3. Котова О.В. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов: соотношение безопасность/эффективность // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* – 2012, №1, с. 79–82.
4. Рациональное использование лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Всемирная организация здравоохранения, 2019. – Режим доступа: http://www.who.int/medicines/areas/rational_use/ru/
5. Синева Т.Д. Детские лекарственные формы: международные требования по разработке и качеству: учебное пособие / Т.Д. Синева, И.А. Наркевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 144 с.
6. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. №2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год».
7. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
8. Экспертиза результатов сравнительного теста кинетики растворения / Д.П. Ромадановский, Р.Р. Ниязов, А.Н. Васильев и др. // *Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств.* – 2015, с. 106–133.
9. Пантюхин А.В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров / А.В. Пантюхин // *Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия, биология, фармация»,* 2010. – №1, с. 161–166.

TO THE QUESTION OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF REGENERATED NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS FOR CHILDREN

E.I. Molokhova¹, A.V. Photeeva², N.B. Rostova¹

¹ Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia

² Parma Clinical LLC, Perm, Russia

To update the assortment portfolio of domestic manufacturers in accordance with the state policy in terms of drug supply to the population of the Russian Federation and to assess the need for production, a marketing analysis of the modern range of non-steroidal anti-inflammatory drugs for children based on ibuprofen was carried out. The analysis showed that the owners of registration certificates for the majority (38%) of registered drugs are domestic manufacturers. The share of suspensions in the total range of ibuprofen oral dosage forms is not more than 30%, of which 60% are intended for use in pediatric practice. A comparative analysis of the compositions of suspensions of ibuprofen from 6 manufacturing enterprises, providing stable heterogeneous systems, was carried out.

A methodological scheme for pharmaceutical development has been proposed and critical points for the production of ibuprofen suspension have been identified. The organization of the production of liquid medicinal forms for children that meet the criteria for efficacy and safety, using the example of ibuprofen suspension, will expand the assortment portfolio of a domestic manufacturer in accordance with the performance indicators of the Strategy for Drug Supply of the Population of the Russian Federation until 2025.

Keywords: pharmaceutical development, pediatric dosage forms, heterogeneous systems, ibuprofen