

УДК 615.014

<https://www.doi.org/810.34907/JPQAI.2020.53.96.008>

КОПРОЦЕССНЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ОСОБЕННОСТИ И СОВРЕМЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ

К.В. Алексеев, доктор фарм. наук, профессор, заместитель директора по инновационной работе, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»; заведующий кафедрой фармации, НОУ ВПО «Медицинский институт РЕАВИЗ», г. Москва

Е.В. Блынская, канд. фарм. наук, заведующая лабораторией готовых лекарственных форм опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Д.В. Юдина, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва, ipa_1093@mail.ru

В.В. Буева, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва.

В.К. Алексеев, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

В.В. Аджиенко, аспирант, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Тишков, младший научный сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

А.А. Иванов, инженер 1-й категории, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

С.В. Минаев, канд. фарм. наук, руководитель опытно-технологического отдела, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», г. Москва

Статья освещает новое поколение вспомогательных веществ (ВВ) – многофункциональные копроцессные ВВ (КВВ), полученные методом совместной обработки. Приведены результаты поиска КВВ, представленных на современном фармацевтическом рынке, а также научных исследований, отражающих основные аспекты их применения.

Ключевые слова: копроцессные вспомогательные вещества, совместная обработка, прямое прессование, диспергируемые в ротовой полости таблетки, жевательные таблетки, твердые лекарственные формы

Современные тенденции в разработке твердых лекарственных форм (ЛФ) сводятся к выбору технологий, обеспечивающих постоянство качества лекарственного средства

(ЛС). Упрощение производственного процесса исключает необходимость валидации дополнительных стадий производства, таким образом устраняя риск их влияния на качество. Все более широкое применение находят копроцессные вспомогательные вещества (КВВ), представляющие собой смесь двух или более вспомогательных веществ (ВВ) разных функциональных классов, полученную методом совместной обработки, чаще всего – технологией распылительной сушки, при которой не происходит изменения химической структуры исходных компонентов и образования новых веществ [1,2]. Разработка и внедрение в применение КВВ позволит решить одновременно целый ряд задач, связанных как с обеспечением качества ЛС, так и с логистикой производственного процесса. Главными предпосылками к разработке КВВ являлись возрастающая

тенденция выбора разработчиками технологии прямого прессования (ПП) как наиболее дешевой и простой в исполнении и отсутствие «универсального» ВВ, которое обладало бы всеми необходимыми свойствами для получения ЛФ с требуемыми технологией ПП характеристиками. КВВ – это отдельное поколение ВВ, получаемых из уже широко применяемых в производстве ЛФ ВВ известными и отработанными технологиями, такими как распылительная сушка, гранулирование расплава, влажная грануляция, грануляция в псевдооживленном слое и др.

Кроме того, в связи с возрастающим интересом к возможностям, открывающимся с применением 2D- и 3D-технологий в разработке твердых ЛФ, КВВ могут стать вспомогательными веществами для таблеток, получаемых методом трехмерной печати [3].

КВВ НА ОСНОВЕ ЛАКТОЗЫ

Лактоза – самый распространенный разбавитель в твердых ЛФ из-за низкой себестоимости, доступности, физико-химической стабильности и хорошей растворимости. Лактоза существует в нескольких формах, которые отличаются физическими и технологическими характеристиками. Так, например, β-лактоза встречается только в безводной форме, тогда как α-лактоза может быть получена как в безводной форме, так и в виде моногидрата.

Кристаллический α-лактозы моногидрат (α-ЛМ) обладает плохой связывающей способностью по сравнению с лактозой, полученной распылительной сушкой, или β-лактозой, которым в связи с преобладанием аморфной фракции свойственна пластическая деформация. Кроме того, применение α-ЛМ в качестве разбавителя в технологии ПП ограничивается ее плохой сыпучестью и прессуемостью, что обуславливается недостаточной когезионной способностью частиц. Применение

технологии распылительной сушки способствовало улучшению технологических характеристик, в результате чего были получены *Tablettose*[®] и *Pharmatose*[®] DCL 15 (DFE Pharma, Германия). Однако способность к прессованию этих продуктов ограничена некоторым пределом, выше которого таблетка обладает недостаточной прочностью на раздавливание.

Низкая *разбавляющая емкость* (*dilution potential/capacity*) также является ограничением в использовании α-ЛМ в технологии ПП. Разбавляющая емкость – это способность разбавителя сохранять свойства прессуемости при смешивании с другим компонентом с плохой прессуемостью. Понятие разбавляющей емкости применяется в отношении разбавителей для ПП и оценивается увеличением значения параметра площади под кривой (AUC) зависимости прочности таблетки от давления прессования. Методика оценки разбавляющей емкости предложена *Minchom & Armstrong* (1987) и заключается в смешивании исследуемого наполнителя с постепенно увеличивающимся количеством второго компонента с плохой прессуемостью и последующим измерением площади под кривой AUC зависимости прочности таблетки от давления прессования. Кривая позволяет рассчитать индекс разбавляющей емкости (DCI – *dilution capacity index*) для дальнейшего использования в качестве величины сравнения двух наполнителей [4].

Решение проблемы плохой прессуемости нашли в сочетании α-ЛМ с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), повидоном (ПВП) или крахмалом, однако это не оказывало значительного влияния на сыпучесть, что стало предпосылкой для создания КВВ, получаемых методом совместной обработки.

Ludipress[®] (BASF, Германия) представляет собой белые легкосыпучие гранулы лактозы (93%), покрытые пленкой из повидона (3,5%) (*Kollidon*[®] 30) и кросповидона (*Kollidon*[®] CL). Существует также *Ludipress*[®] LCE без дезинтегранта (табл. 3). *Ludipress*[®] не имеет запаха

и вкуса и применяется в разработке таблеток и желатиновых капсул. Технология получения такого продукта позволила также снизить гигроскопичность лактозы и обеспечить независимость прочности таблеток от скорости прессования.

Отмечено, что, несмотря на присутствие дезинтегранта, таблетки с Ludipress® распадаются дольше, чем таблетки на основе α -ЛМ, безводной β -лактозы, лактозы, полученной распылительной сушкой, или Tablettose®, что объясняется увеличением ПВП пропорционально увеличению Ludipress®. Ludipress® показывает себя более эффективным дезинтегрантом (4–8%) по сравнению с кроскармеллозой натрия и повидоном, обеспечивающим высокое высвобождение АФС (активной фармацевтической субстанции) II класса по Биофармацевтической классификационной системе – до 99% [5].

В ходе теста на распадаемость таблетки с Ludipress®, полученные при давлении прессования 100 МПа, демонстрировали минимальное значение времени распадаемости, которое не изменялось при повышении давления прессования, чего не наблюдалось в таблетках с Cellactose® (>20 мин.). Отмечается, что использование Ludipress® в качестве разбавителя обеспечивает однородность массы дозирования при непрерывном таблетировании. Установлено, что прочность таблеток увеличивается пропорционально давлению прессования до 300 МПа и не зависит от их диаметра, толщины и формы [6, 7].

Cellactose® 80 (Meggler Pharma, Германия) за счет однородности фракционного состава имеет хорошую сыпучесть и была разработана для технологии ПП. Cellactose® обладает большей разбавляющей емкостью по сравнению с физической смесью аналогичного состава и меньшей гигроскопичностью за счет включения МКЦ. Пластичность частиц микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) помогает улучшить сцепление частиц и прессуемость лактозы моногидрата [8]. Подходит

для таблеток с высокой дозировкой и обладает хорошей адгезивной способностью, что важно при нанесении покрытий [9].

MicroceLac® 100 (Meggler Pharma, Германия) – КВВ, в котором встраивание МКЦ (25%) в α -ЛМ (75%) проведено технологией распылительной сушки. MicroceLac® 100 характеризуется меньшей склонностью к расслоению по сравнению с аналогичной физической смесью, а также позволяет значительно повысить прессуемость таблеточной смеси с АФС с неудовлетворительными технологическими характеристиками [10].

CombiLac® (Meggler Pharma, Германия) – еще один многофункциональный разбавитель на основе α -ЛМ (70%), МКЦ (20%) и нативного кукурузного крахмала (10%). Таблетки из CombiLac® показывают значительно большие значения прочности на раздавливание по сравнению с MicroceLac® 100. При прессовании CombiLac® и MicroceLac® 100 демонстрируют преимущественно упругую деформацию. Недостатком обоих КВВ является плохая микробиологическая стабильность, подтвержденная экспериментом *Eline Byl et al.* [11].

Starlac® (Meggler Pharma, Германия) представляет собой бифункциональное КВВ из α -ЛМ (85%) и кукурузного крахмала (15%). Прессуемость лактозы увеличивается за счет крахмальных волокон, обеспечивающих связующее и дезинтегрирующее действия при набухании в воде. Starlac® рекомендован для разработки таблеток с быстрым высвобождением АФС, так как отличительной особенностью ЛФ на основе Starlac® является независимость времени распадаемости от прочности таблеток и отсутствие влияния количества антифрикционного вещества на прессуемость. В сравнении с остальными вышеперечисленными КВВ компании Meggler Pharma меньше всего подходит для высокодозированных рецептур [12].

Сравнение пригодности копроцессных разбавителей производства компании Meggler Pharma для технологии ПП методом

диаграмм SeDeM позволяет сделать вывод о том, что Starlac® и MicroceLac® 100 значительно уступают в прессуемости Cellactose® 80. Однако за счет волокон МКЦ Cellactose® 80 более гигроскопична по сравнению со Starlac® и MicroceLac® 100 [13]. Starlac®, MicroceLac® 100 и Cellactose® 80 используют в качестве разбавителей в разработке таблеток из микрокапсул для перорального применения [14].

RetaLac® (Meggler Pharma, Германия) – копроцессный разбавитель на основе α-ЛМ (50%) и гипромеллозы типа К (вязкость 4000 мПа·с) (50%) для разработки ЛФ с модифицированным рН-независимым высвобождением АФС. КВВ получают технологией псевдооживленного слоя. За счет включения α-ЛМ улучшается смачиваемость гипромеллозы и ускоряется распадаемость таблетки.

Безводная лактоза обладает более высоким значением сыпучести и подходит для ПП, однако это значение ниже оптимального ввиду высокого содержания пылевой фракции. Кроме того, при высокой влажности воздуха происходит заметное увеличение массы таблетки. Было разработано КВВ **Pharmatose® DCL 40** (DFE Pharma, Германия), состоящее из безводной лактозы (95%) и безводного лактитола (5%). Среди всех композиционных разбавителей на основе лактозы Pharmatose® DCL 40 обладает лучшей связующей и разбавляющей способностью по сравнению с остальными КВВ и характеризуется низкой гигроскопичностью.

Среди моносахаров в качестве разбавителя выделяют также фруктозу и сахарозу. Главными ограничениями фруктозы как разбавителя являются плохая прессуемость и образование слишком прочных гранул при увлажнении водой. Улучшение технологических характеристик фруктозы нашли в получении **Advantose® FS 95** (SPI Pharma, Франция) совместной распылительной сушкой с крахмалом (5%). Кроме того, Advantose® FS 95 по вкусовым качествам превосходит сахарозу (слаще на 20%) и разрешено к применению у пациентов, больных

диабетом. Advantose® FS 95 используют в качестве разбавителя для таблеток из микрокапсул для перорального применения [14].

Di-Pac® (Domino Spec. Ingredients, США) – разбавитель для ПП на основе сахарозы 97% и декстрина 3%, имеющий высокую пористость, за счет которой обеспечивается равномерное распределение АФС в объеме. Пористые кокристаллы Di-Pac® получают при охлаждении перенасыщенного раствора при непрерывном перемешивании. Отличная растворимость позволяет применять Di-Pac® для ЛФ с ускоренным высвобождением. Преимуществом Di-Pac® называют также низкую гигроскопичность (до 1%).

КВВ НА ОСНОВЕ МКЦ

Из всех разбавителей, используемых в технологии твердых ЛФ, МКЦ обладает наибольшей разбавляющей емкостью. Недостатком МКЦ является снижение прессуемости при взаимодействии с водой. Потеря функциональных свойств ВВ в результате взаимодействия с водой в зарубежной научной литературе называется термином «quasihornification», что дословно переводится как «эффект квазиороговения», а копроцессинг позволяет снизить этот эффект. Примером улучшения прессуемости МКЦ может служить его копроцессинг с кремния диоксидом. Таким образом была разработана линейка разбавителей **Prosolv®** (JRS Pharma, Германия).

Линейка Prosoolv® представлена тремя типами КВВ: Prosoolv® SMCC 50, Prosoolv® SMCC 90 и Prosoolv® SMCC HD 90. Различия между последними двумя заключается в разной насыпной плотности и способности поддерживать однородность массы таблеток в процессе прессования. Введение диоксида кремния обеспечивает барьер для влаги, которая сорбируется частицами при значении влажности до 52%. При более высоких значениях влажности

(≥72%) абсорбированная влага снижает деформационную способность частиц и может привести к увеличению времени распадаемости таблетки. Есть данные о снижении абсорбции АФС производных аминов (такрина гидрохлорида) из водных растворов МКЦ. Недостатком Prosolv® SMCC HD 90 является высокая

чувствительность к антифрикционным веществам. Сравнительное исследование взаимного влияния Prosolv® 90 HD/Prosolv® 50 и АФС с плохой прессуемостью (такими как ибупрофен (50 мкм) и ацетаминофен) на прессуемость бинарной смеси показало, что соотношение размеров частиц АФС и разбавителя влияет

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ СВОЙСТВ РАЗНЫХ ТИПОВ AVICEL® (FMC HEALTH NUTRITION, США)

Торговое наименование	Состав	Особенности, выделяемые производителем	Свойства [16]
Avicel® CE-15	МКЦ (85%), гуаровая камедь (15%)	Разработка жевательных таблеток (подходящие органолептические свойства, кремообразная структура, отсутствие зернистости)	Частицы накапливают отрицательный заряд на поверхности, но при этом легче подвергаются опудриванию. По сравнению с остальными типами состав демонстрирует меньшее значение времени распадаемости и прочности на раздавливание таблеток и большую гигроскопичность. За счет гуаровой камеди обладает характерными органолептическими свойствами. Не рекомендуется применять в качестве разбавителя с рН-чувствительными АФС.
Avicel® HFE 102	Avicel PH 102, маннитол (10%)	Улучшенное свойство сыпучести за счет включения маннитола	Характеризуется лучшей сыпучестью из-за крупных симметричных сфероподобных частиц; умеренной гигроскопичностью, хуже подвергается опудриванию из-за постоянно меняющегося заряда на поверхности частиц. Таблетки имеют большее значение прочности на раздавливание и большее время распадаемости.
Avicel® DG	МКЦ (75%), кальция гидрофосфат (25%)	Рекомендуется для технологии компактирования. Возможность повторного прессования без потери свойств прессуемости	Наименьшее значение сыпучести за счет ассиметричных и мелких частиц со стабильным зарядом; обладает низкой гигроскопичностью. Проявляет сравнительно хорошую способность к опудриванию и прочность таблеток на раздавливание, при этом таблетки быстро распадаются. Подходит для технологии влажной грануляции в рецептурах с влагочувствительными АФС.

на сохранение функциональности второго при увеличении загрузки АФС (до 60%) [15].

FMC Health Nutrition (США) является производителем многофункционального разбавителя **Avicel®** на основе МКЦ, получаемого методом совместной распылительной сушки (табл. 1) [16].

КВВ НА ОСНОВЕ САХАРОВ И ПОЛИОЛОВ

Полиолы нашли широкое применение при разработке диспергируемых в ротовой полости (ODT) и жевательных таблеток в качестве разбавителей и сахарозаменителей, так как обладают подходящими органолептическими свойствами и быстро растворяются при взаимодействии со средой растворения [17]. Однако в качестве моноразбавителей они не обладают необходимыми для технологии ПП технологическими свойствами.

Так, процесс прессования сорбитола осложняется высокой гигроскопичностью, что является причиной плохой прессуемости и слеживаемости и отражается также на свойствах готовых таблеток (прочность на раздавливание, кинетика растворения, биодоступность АФС).

Compressol™ SM (SPI Pharma, Франция) – смесь маннитола и сорбитола для ПП, высокую прессуемость которой придает сорбитол, а снижение чувствительности к влаге практически в 300 раз обеспечивает маннитол. Поэтому **Compressol™ SM** рекомендуется в первую очередь для рецептур с влажочувствительными и плохо прессуемыми АФС. Таблетки с **Compressol™ SM** показывают хорошую распадаемость. SPI Pharma также выпускает полученное методом распылительной сушки КВВ для ODT таблеток **PharmaBurst® 500** на основе D-маннитола (85%), кремния диоксида (<10%), сорбитола (<10%) и кросповидона (5%).

Ludiflash (BASF, Германия) на 90% состоит из маннитола, 5% кросповидона (Kollidon

CL-SF) и 5% поливинилацетата (Kollicoat SR 30 D). КВВ характеризуется низкой чувствительностью к влаге и снижает вероятность расслаивания таблеточной смеси с АФС. **Ludiflash®** используют при разработке ODT таблеток [18,19], а также в качестве компонента, ускоряющего распадаемость таблеток с АФС, имеющими плохую растворимость в воде [20].

Parteck® ODT (Merck KGaA, Германия) представляет собой КВВ на основе высушенного совместной распылительной сушкой D-маннитола (95%) с кроскармеллозой натрия (5%) для разработки ODT таблеток. Маннитол находится в своей наиболее стабильной полиморфной модификации – β-кристаллической форме, имеющей температуру плавления 155–156°C [21,22].

Сравнение двух разбавителей на примере таблеток метформина показало, что при значении давления 5,0 и 7,5 кН и содержании **Parteck® ODT** в концентрации 40–50% в таблетке они расслаиваются в отличие от таблеток на основе **Ludiflash®** [23].

F-MELT® (Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Япония) – копроцессный разбавитель, состоящий из маннитола, ксилитола, МКЦ, дезинтегранта кросповидона и одного из неорганических веществ – магния алюмосиликата (**Neusilin®**) или дикальция фосфата (**Fujicalin®**). Выделяют три типа F-MELT: M, C и F1 в зависимости от функциональных особенностей (табл. 3) [24]. Исследование *Karolina Dziemidowicz et al.* показало, что наибольшее предпочтение по вкусовым ощущениям пациенты отдают таблеткам с разбавителем F-MELT® типа C, хотя значительной разницы между типами C и M не установлено [25].

SmartEx™ (Shin-Etsu Chemical, Япония) – трехкомпонентное КВВ на основе маннитола, гипромеллозы с низкой степенью замещения в качестве дезинтегранта и поливинилового спирта в качестве связующего. Разработано два типа **SmartEx™**, различающихся размерами частиц (табл. 2) [26].

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА SMARTEX™ (SHIN-ETSU CHEMICAL, ЯПОНИЯ)

Тип	Интервал разброса размера частиц, мкм	Средний размер частицы, мкм	Рекомендации
QD-50	45–75	51,6	Для сокращения времени распадаемости
QD-100	85–125	85,3	Для увеличения прессуемости

Исследование *Karolina Dziemidowicz et al.*, целью которого было выявить копроцессный разбавитель для ODT таблеток с лучшим органолептическим профилем, определило SmartEx™ QD-100 как наиболее предпочтительный среди пациентов в следующей последовательности: SmartEx™ QD-100 > F-MELT C > F-MELT M > MicroceLac > Ludiflash [25].

КВВ **Xylitab®** (Danisco A/S, Дания) – ксилитол (98%), обработанный с натрия карбоксиметилцеллюлозой (2%), может использоваться в технологии ПП при разработке таблетированных ЛФ для различного применения, особенно жевательных таблеток за счет охлаждающего эффекта [26].

КВВ С ИНТЕГРИРОВАННЫМИ СМАЗЫВАЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Особый интерес представляет изучение влияния такого смазывающего вещества, как магния стеарат, на технологические параметры таблеток и высвобождение АФС из таблетки [27], а также его токсикологических свойств (например, раздражающего воздействия на эпителий желудочно-кишечного тракта) [28,29]. Перед производителями возникает актуальная задача по поиску альтернатив смазывающих веществ, не уступающих по функциональности классическим производным стеариновой кислоты.

Линейка наполнителей **LubriTose™** (Kerry Ingredients & Flavours, США) была разработана

для упрощения производственного процесса за счет введения смазывающего вещества в один из наиболее часто применяемых наполнителей: лактозу безводную (96%), МКЦ (98%) или маннитол (96%). В качестве лубриканта используется глицерилмоностеарат (2% – LubriTose™ MCC; LubriTose™ AM – 4%). Так, сравнительные исследования копроцессного разбавителя LubriTose™ MCC и смеси из Vuvapur® 12 глицерилмоностеарата показали меньшее значение энергии силы трения и максимальную пластическую деформацию копроцессного разбавителя, что указывает на устранение эффекта сверхперемешивания [30,31]. Однако имеются сведения о том, что LubriTose™ MCC уступает по времени распадаемости таблеток ибупрофена в сравнении с магния стеаратом, при этом таблетки на основе КВВ LubriTose™ MCC и физической смеси МКЦ с глицерилмоностеаратом не показали существенного различия во времени распадаемости [32].

ДРУГИЕ КВВ

Ассортимент КВВ для технологии ПП постоянно расширяется, и фармацевтические компании-производители предлагают новые многофункциональные платформы и системы доставки.

Advantol™ 300 (SPI Pharma, США) – система доставки Soft-Melt – готовая порошковая смесь для ПП, полученная методом совместной обработки, имеет подходящие органолептические

СВОДНАЯ ТАБЛИЦА КВВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

Торговое наименование	Производитель	Состав	
		Хрупкий компонент	Пластичный компонент
На основе сахаров			
Ludipress®	BASF, Германия	Лактоза 93,5%	Повидон (Kollidon 30) 3,5%, кросповидон (Kollidon CL) 3%
Ludipress® LCE		Лактоза 96,5%	Повидон (Kollidon 30) 3,5%
Cellactose® 80	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 75%	МКЦ 25%
Microcelac® 100	Meggle Pharma, Германия	Лактоза 75%	МКЦ 25%
CombiLac®	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 70%	МКЦ 20%, нативный кукурузный крахмал 10%
Starlac®	Meggle Pharma, Германия	α-Лактоза 85%	Кукурузный крахмал 15%
RetaLac®	Meggle Pharma, Германия	α-ЛМ 50%	Гипромеллоза тип К (50%)
Pharmatose® DCL 40	DFE Pharma, Германия	Лактоза безводная 95%	Лактитол безводный 5%
Disintequik ODT	Kerry Ingredients & Flavours, США	Лактоза	Дезинтегрант (?)
Disintequik MCC 25	Kerry Ingredients & Flavours, США	α-ЛМ	МКЦ
Di-Pac®	Domino Spec. Ingredients, США	Сахароза 97% Декстрин 3%	–
Advantose® FS 95	SPI Pharma, Франция	Фруктоза 90%	Крахмал 5%
На основе МКЦ			
Prosolv® SMCC 50/90/HD 90	JRS Pharma, Германия	Кремния диоксид 2%,	МКЦ 98%
Prosolv® ODT		Кремния диоксид, фруктоза	МКЦ, маннитол, кросповидон
Prosolv® EastTab		Кремния диоксид	МКЦ, натрия крахмала гликолят, натрия стеарил фумарат

Окончание таблицы 3

Торговое наименование	Производитель	Состав	
		Хрупкий компонент	Пластичный компонент
Avicel CE-15	FMC Corporation, США	–	МКЦ 85%, гуаровая камедь 15%
Avicel® HFE 102		–	Avicel PH 102 90%, маннитол 10%
Avicel® DG		Кальция гидрофосфат 25%	МКЦ 75%
На основе полиолов			
Compressol™ SM	SPI Pharma, Франция	–	Маннитол, сорбитол
Ludiflash®	BASF, Германия	–	Маннитол 90% Поливинилацетат 5% Кросповидон 5%
Parteck® ODT	Merck KGaA, Германия	–	Маннитол 95% Натрия кроскармеллоза 5%
F-MELT® тип С	Fuji Chemical Industry Co., Ltd, Япония	Fujicalin® 2–9%	D-маннитол 55–70% Ксилитол 2–9% МКЦ 10–25% Кросповидон 5–13%
F-MELT® тип М		Neusilin® 2–9%	
F-MELT® тип F1		Fujicalin®	Воскообразный рисовый крахмал МКЦ
SmartEx™ QD-50/100	Shin-Etsu Chemical, Япония	–	Маннитол Гипромеллоза с низкой степенью замещения
PharmaBurst™500	SPI Pharma, Франция	Кремния диоксид <10%	Маннитол 85% Сорбитол <10% Кросповидон 5%
Xylitab® 100/200	Danisco A/S, Дания	–	Ксилитол 98% Натрия карбоксиметилцел- люлоза 2%
С интегрированными смазывающими веществами			
LubriTose™ MCC	Kerry Ingredients & Flavours, США	ЛМ 98%	Глицерилмоностеарат 2%
LubriTose™ AM			Глицерилмоностеарат 4%

свойства и быстро распадается при контакте с водной средой. Подходит для разработки жевательных таблеток для фармацевтического и нутрицевтического применения. Advantol™ 300 – сравнительно новый продукт на фармацевтическом рынке, состав и технология производителем не раскрываются.

Pharmasperse® 416 (SPI Pharma, США) – платформа для порошков, диспергируемых в ротовой полости (ODP – англ. orally dispersed powder), является альтернативой таблеткам и выпускается в виде саше или стик-пакетов. Pharmasperse® 416 имеет освежающий вкус с охлаждающим эффектом, что позволяет использовать его для маскировки вкуса АФС. Разбавитель обладает низкой гигроскопичностью и равномерным фракционным составом, за счет чего имеет отличную характеристику сыпучести.

Новые КВВ компании Kerry Ingredients & Flavours (США) **Disintequik™ ODT** и **Disintequik™ MCC 25** на основе ЛМ и дезинтегранта разработаны для применения в качестве разбавителей в ODT таблетках.

РЕГУЛЯТОРНЫЙ СТАТУС КВВ В USP/NF

КВВ также подлежат процессу регистрации. Основным параметром, по которому проверяют качество и безопасность КВВ, является подтверждение отсутствия химического взаимодействия между компонентами КВВ. В таком случае композиционный разбавитель не требует проведения дополнительных токсикологических исследований и может быть признан безопасным и разрешенным к фармацевтическому применению – GRAS (generally recognized as safe). Для присвоения статуса GRAS необходимым условием также является наличие статуса GRAS у всех составляющих КВВ компонентов.

Для каждого нового КВВ требуется разработка монографии; поскольку технология

их получения подразумевает физическое взаимодействие, аналитические методы оценки качества исходных компонентов не совсем подходят для контроля качества копроцессного разбавителя. Для подтверждения факта того, что ВВ является композиционным, необходим минимум один аналитический качественный эксперимент, результаты которого отличают его от физической смеси аналогичного качественного и количественного состава.

Классификатор функциональных назначений ВВ Евразийского экономического союза не содержит упоминаний о КВВ. В декабре 2015 года в Европейскую фармакопею (Ph. Eur.) 27.4 включен проект статьи «Co-processed Excipients», в которой отмечается, что составные компоненты КВВ должны соответствовать требованиям монографий к каждому конкретному веществу. В 2016 году был подан на рассмотрение для включения в USP обновленный проект руководства по контролю качества ВВ (USP Guideline for Submitting Requests for Revision to *USP-NF*, Submission Guideline for Excipients), в котором отмечены ключевые параметры, по которым ВВ можно отнести к копроцессным, а также требования к ним. Руководство принципиально отличает КВВ от физической смеси и акцентирует внимание на необходимости проведения аналитических испытаний, направленных на подтверждение отсутствия образования ковалентных связей при их производстве и в процессе хранения.

ИПЕС, Международный совет производителей, распределителей и потребителей активных фармацевтических ингредиентов (эксципиентов) Америки и Европы совместно разработали и опубликовали первое издание Руководства по копроцессным наполнителям – Co-Processed Excipient Guide (2017). Руководство позволяет производителям и потребителям КВВ прийти к взаимопониманию в решении вопросов, касающихся обеспечения последних информацией о безопасности КВВ для предоставления данных в регуляторные

органы при регистрации ЛС, включенных в состав КВВ. Каждое КВВ сопровождается мастер-файлом, удовлетворяющим требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейского агентства лекарственных средств (EMA), поэтому, как правило, трудностей в процессе регистрации ЛС, содержащего КВВ, не возникает.

В качестве аналитических методов для определения КВВ Руководством предлагается принимать во внимание методы, рекомендуемые IPEC Excipient Qualification Guide (2008) и монографией USP «Monograph Submission Guidelines for Excipients», в т. ч. проведение испытаний по таким показателям, как «Потеря в массе при высушивании», «Остаточные органические растворители», «Элементные примеси» (ICH Q3D), форма и распределение частиц по размеру. При выборе или разработке метода определения КВВ следует выбирать такие, которые позволяют обнаружить именно ковалентные связи, поэтому рациональнее всего рекомендовать несколько различных аналитических методов для обеспечения точности результатов.

ВЫВОДЫ

Инженерия новых многофункциональных КВВ – перспективное направление в сфере разработки твердых ЛФ в связи с востребованностью технологии ПП. Неоспоримые преимущества применения КВВ, такие как упрощение технологической схемы производства, сокращение стадий, на которых необходимы контроль качества и валидация, а также времени самого производственного цикла, позволяют КВВ прочно занять свою нишу на фармацевтическом рынке.

Очевидное ограничение применения КВВ – фиксированная пропорция компонентов в составе КВВ, что может значительно сократить

количество АФС и их дозировок, подходящих для включения в фармацевтическую композицию на основе КВВ. Также следует отметить, что необходимо разрабатывать более конкретные принципы методологии и уточнять требования к ним для подтверждения неизменности структуры КВВ в составе ЛС и при хранении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mayur A. Deorel et al. Novel co-process excipients used to improve tableting performance // *EJBPS*, 2017; 4 (3): 114–121. DOI: 10.1517/17425240802708978
2. Liew Kai Bin, Anand Gaurav, Uttam Kumar Mandal. A review on co-processed excipients: current and future trend of excipient technology // *Int.J. Pharm. Sci.* 2018; 11 (1): 1–9. DOI: <http://doi.org/10.22159/ijpps.2019v11i1.29265>
3. Блынская Е.В. Технологии трехмерной печати для производства лекарственных форм / Е.В. Блынская, С.В. Тишков, К.В. Алексеев // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018. – №3 (24). – С. 10–19.
4. Olowosulu et al. Dilution potential and filler-binder functionality of starch-based co-processed excipients (starac) in the formulation of metronidazole tablets // *Nig. Journ. Pharm. Sci.*, September 2014. Vol. 13 (2): 44–53.
5. Suresh Kumar R., Sai Ratan S., Nethravathi P. Development and Characterization of Oral Disintegrating Tablet Containing Nanosuspension of Lurasidone Hydrochloride Antipsychotic Drug // *Asian Journal of Pharmaceutics.* 2017; 11 (2): 102–111. DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v11i02.1153>
6. Тихонова Н.В. Дисперсионный анализ в подборе вспомогательных веществ для таблеток «Дилепт» / Тихонова Н.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В. // *Фармация.* – 2011. – №8. – С. 11–14.
7. Карбушева Е.Ю. Выбор вспомогательных веществ при разработке таблеток

- тропоксина / Е.Ю. Карбушева, Е.В. Блын-ская, К.В. Алексеев // Фармация. – 2012. – №3. – С. 38–40.
8. Arida Adi I., Al-Tabakha M.M. Cellactose® a Co-processed Excipient: A Comparison 60. Study // *Pharm. Dev. Technol.* 2008. – Vol. 13, – P. 165–175. DOI: 10.1080/10837450701831294
 9. Meggle Pharma Technical brochure: Cellactose® 80 <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/89/cellactose80.pdf> (2014).
 10. Sebastian Escotet-Espinoza M. et al. Using a material property library to find surrogate materials for pharmaceutical process development // *Powder Technology*, 2018. – Vol. 339. – P. 659–676. DOI: 10.1016/j.powtec.2018.08.042
 11. Eline Byl et al. Elastic recovery of filler-binders to safeguard viability of *Lactobacillus rhamnosus* GG during direct compression // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, February 2019. – Vol. 135. – P. 36–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.12.005>
 12. Meggle Pharma Technical brochure: StarLac® <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/91/starlac.pdf> (2014).
 13. Jacques C. Scholtz et al. The SeDeM Expert Diagram System: Its performance and predictability in direct compressible formulations containing novel excipients and different types of active ingredients // *Powder Technology*, May 2017. – Vol. 312. – P. 222–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.02.019>
 14. Tongkai Chen et al. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery // *Journal of Controlled Release*, September 2017. – Vol. 262. – P. 222–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.043>
 15. Liang Chen et al. Surface engineered excipients: III. Facilitating direct compaction tableting of binary blends containing fine cohesive poorly-compactable APIs // *International Journal of Pharmaceutics*, 25 February 2019. – Vol. 557. – P. 354–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.055>
 16. Pavlína Vodálková et al. Evaluation and Comparison of Three Types of Spray Dried Co-processed Excipient Avicel® for Direct Compression // *BioMed Research International*. – Vol. 2018. – 15 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2739428>
 17. Shaikh Siraj Nawaj*, Shaikh Heena Kausar, G.J. Khan, Tajammul Khan. Insight in to use of co-process excipients in oral disintegrating tablets – A review // *IAJPS*. 2017, 4 (08): 2622–2626. DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.858669>
 18. Sipos E. et al. Application of SeDeM expert systems in preformulation studies of pediatric ibuprofen ODT tablets // *Acta Pharm.* 2017, – Vol. 67. – P. 237–246. DOI: <https://doi.org/10.1515/acph-2017-0017>
 19. Patrick Hooper, Jason Lasher, Kenneth S. Alexander, Gabriella Baki. A new modified wetting test and an alternative disintegration test for orally disintegrating tablets // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 20 February 2016. – Vol. 120. – P. 391–396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.12.046>
 20. Deepali B. Rajpure et al. Assessment of Ludiflash as a Superdisintegrant in Formulation and Evaluation of Fast Disintegrating Tablet of Febuxostat // *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017. – Vol. 6 (4): 1576–1585. DOI: <https://doi.org/10.20959/wjpr20174-8277>
 21. Aleksandra Amelian et al. Preparation and Characterization of Orally Disintegrating Loratadine Tablets Manufactured with Co-processed Mixtures // *Acta Poloniae Pharmaceutica and Drug Research*, 2016; 73 (2): 453–460.
 22. Tugba Gulsun et al. Development and evaluation of terbutaline sulfate orally disintegrating tablets by direct compression and freeze drying methods // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. – Vol. 46, August 2018. – P. 251–258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.014>
 23. Gustavo Freire Petrovick, Peter Kleinebudde, Jörg Breitzkreutz. Orodispensible tablets

- containing taste-masked solid lipid pellets with metformin hydrochloride: Influence of process parameters on tablet properties // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – Vol. 122, January 2018. – P. 137–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.018>
24. Witold Brniak, Renata Jachowicz, Przemyslaw Pelka. The practical approach to the evaluation of methods used to determine the disintegration time of orally disintegrating tablets (ODTs) // *Saudi Pharmaceutical Journal*. September 2015; 23 (4). – P. 437–443.
 25. Karolina Dziemidowicz et al. Co-processed Excipients for Dispersible Tablets. Part 2: Patient Acceptability // *APPS Pharm. Sci. Tech.*, 2018. 19 (6); 2646–2657. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1104-2>
 26. Yoshiko Takeuchi et al. Characterization of mannitol granules and powder: A comparative study using two flowability testers // *International Journal of Pharmaceutics*. 5 February 2018; 536 (2). – P. 506–507.
 27. Shipar et al. Affect of Granule Sizes, Types and Concentrations of Lubricants and Compression Forces on Tablet Properties // *IJPSR*, 2014. – Vol. 5 (11): 4893–4901. DOI: 10.13040/IJP-SR.0975–8232.5 (11).4893–01.
 28. Cheryl A. Hobbs, Kazuhiko Saigo, Mihoko Koyanagi, Shim-mo Hayashi. Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential // *Toxicology Reports*. – Vol. 4, 2017. – P. 554–559. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.10.003>
 29. Lizbeth Martínez-Acevedo et al. Evaluation of the lubricating effect of magnesium stearate and glyceryl behenate solid lipid nanoparticles in a direct compression process // *International Journal of Pharmaceutics*. – Vol. 545. – Issues 1–2, 10 July 2018. – P. 170–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.002>
 30. Mužíková J1, Muchová S. A study of a co-processed dry binder composed of microcrystalline cellulose and glycerol monostearate // *Ceska Slov. Farm*. 2012 Oct; 61 (5): 229–233.
 31. Xiaochi Xua, Chaitanya Krishna Prasad Vallabh, Stephen W. Hoag, Vivek S. Dave, Cetin Cetinkaya. Early detection of capping risk in pharmaceutical compacts // *International Journal of Pharmaceutics*. – Vol. 553. – Issues 1–2, 20 December 2018. – P. 338–348.
 32. Claudia Al-Karawi et al. Novel aspects on the direct compaction of ibuprofen with special focus on sticking // *Powder Technology*. – Vol. 317, 15 July 2017. – P. 370–380.

CO-PROCESSED EXCIPIENTS: STATE-OF-THE-ART REVIEW

**K.V. Aleksyev^{1,2}, E.V. Blynskaya², D.V. Yudina², V.V. Bueva², V.K. Aleksyev²,
V.V. Adzhiyenko², S.V. Tishkov², A.A. Ivanov², S.V. Minaev²**

¹ Medical Institute REAVIZ, Moscow, Russia

² «V.V. Zakusov Research Institute of pharmacology», Moscow, Russia

The article highlights functional-related characteristics and the current state of co-processed excipients for tablets manufacturing by direct compression.

Keywords: co-processed excipients, direct compression, orally disintegrated tablets, chewing tablets, solid dosage forms