



"АЛТАЙВИТАМИНЫ". ПУТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПИОНЕРА ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ

"ALTAYVITAMINY". THE PATH AND PROSPECTS OF THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL PIONEER

DOI: 10.22184/1993-8578.2018.11.7-8.478.480

Кошелев Юрий Антонович, доктор фармацевтических наук, генеральный директор ЗАО "Алтайвитамины"
Koshlev Yuriy Antonovich, Doctor of pharmaceutical science, General Director of CJCS "Altayvitaminy"



В январе 2019 года фармацевтическая компания "Алтайвитамины" будет отмечать знаменательную дату – 70 лет со дня своего основания. От маленькой витаминно-кондитерской фабрики до современного фармацевтического завода пройден большой, яркий путь, отражением которого являются заслуженные награды компании и международное признание.

In January 2019, the pharmaceutical company "Altayvitaminy" will celebrate a significant date – 70 years since its foundation. From a small vitamin-confectionery plant to a modern pharmaceutical factory, a long, bright path is passed, the reflection of which is the company's well-deserved awards and international recognition.

Юрий Антонович, Вы возглавляете одну из крупных компаний фармацевтической отрасли Российской Федерации, можете немного подробнее рассказать о компании и направлениях деятельности ЗАО "Алтайвитамины"?

Предприятие имеет официальный статус "Лидер российской экономики", качество ее продукции отмечено многочисленными дипломами международных и региональных выставок, около 20 препаратов признаны лучшими товарами России, Сибири, Алтая.

Сегодня ассортиментный портфель компании насчитывает более 100 наименований продукции, география поставок которой охватывает Россию и 15 стран ближнего зарубежья. Не менее 90% ассортимента составляют лекарственные средства различных фармакотерапевтических групп, часть из них – бренды с собственными торговыми наименованиями. Научный потенциал, инновационный подход к созданию новых препаратов и применение передовых технологий – важнейшие составляющие успешной работы предприятия сегодня и на перспективу.

В каком из направлений деятельности, на Ваш взгляд, компания "Алтайвитамины" является лидером производства в России?

Мы являемся одним из ключевых отечественных лидеров производства аэрозольной продукции, например, в 2000 году второй в России компания выпустила противоастматический аэрозольный препарат "Сальбутамол", а в 2015 году – "Сальбутамол АВ", который производится на швейцарском оборудовании в соответствии с мировыми стандартами GMP и по своей эффективности не уступает зарубежным аналогам. Аэрозоль предназначен для больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и относится к современным жизненно важным лекарственным средствам.

Ассортимент и качество продукции, выпускаемой компанией, постоянно обновляется и усовершенствуется, это результат проведения активных НИОКР, не так ли?

Да, действительно, мы постоянно ведем поиск и разработку современных инновационных высокотехнологичных производств более эффектив-



ных препаратов. Так, формат выпуска сальбутамола – инновационный, для производства аэрозолей применяется озонобезопасный пропеллент в сочетании со специальным дозатором Metered Dosage Inhaler для обеспечения точного дозирования.

Однако сам препарат требует доработки. "Сальбутамол" обладает свойством хиральности, его два энантиомера отличаются биологической активностью. R-изомер ответственен за терапевтический эффект сальбутамола. S-изомер не обладает бронхолитической активностью, при этом он может оказывать негативное воздействие на организм человека, вызывая аритмию, тахикардию, воспалительные процессы. Кроме того, метаболизм терапевтически неактивного S-изомера идет в 10 раз медленнее, чем R-изомера. Это приводит к его накоплению в легких и бронхах при постоянном приеме рацемического препарата, что, в свою очередь, может приводить к дисфункции бронхов. Таким образом, употребление энантиомерно чистого R-изомера сальбутамола предпочтительнее в клинической практике, чем использование рацемической смеси. Кроме того, требуется совершенствование технологии диспергирования субстанции. Получение частиц сальбутамола оптимального размера поможет повысить эффективность использования ингаляционного препарата, что также позволит снизить риски потерь от заболеваний дыхательных путей. При спазме дыхательных путей своевременное лечебное действие можно обеспечить, только гарантировав быструю доставку лекарственного средства. В случае ингаляционных препаратов такая адресная доставка целиком определяется размером распыляемых частиц. Поэтому технология формирования частиц твердой субстанции приобретает особую важность в отношении препаратов такого рода.

Применяемое в настоящее время механическое измельчение не дает высоких выходов частиц необходимого для препарата размера (2–5 мкм) и сопряжено с трудоемкими стадиями фракционирования.

С 2017 года компания "Алтайвитамины" работает над созданием высокотехнологичного производства жизненно важного лекарственного противоастматического препарата "Сальбутамол" в аэрозольной форме на основе энантиомерно чистой, микронизированной субстанции, получаемой с помощью сверхкритических флюидных технологий в рамках государственного контракта № 03. G25.31.0273, поддержанного

Минобрнауки в соответствии с Постановлением № 218 Правительства Российской Федерации.

В соответствии с контрактом разрабатываются две технологии, в основе которых лежит использование сверхкритических флюидов. Для энантиомерной очистки рацемической смеси сальбутамола будет использована препаративная сверхкритическая флюидная хроматография (СФХ). Этот вид хроматографии является "близким родственником" жидкостной хроматографии (ЖХ), но, в отличие от препаративной ЖК, в СФХ в качестве основного компонента элюирующей смеси используется диоксид углерода в сверхкритическом (СК) состоянии. Именно благодаря СК CO₂ и удается получить более эффективное, быстрое разделение рацемата, а стоимость этого процесса в десятки раз ниже, чем в случае использования жидкостной хроматографии. Для микронизации лекарственной субстанции сальбутамола разрабатывается технология, также основанная на использовании СК диоксида углерода. Технология антисольвятного осаждения фактически является переосаждением раствора субстанции из органического растворителя при распылении его в диоксид углерода в сверхкритическом состоянии (давление порядка 100–200 атм, и температура 40 °C). При использовании этой технологии удается добиться выхода частиц нужного размера и формы выше 90%.

Разработка технологий требует использования нового специального оборудования. На каком оборудовании проводятся исследования и создается высокотехнологичное производство?

Разработка технологий требует долгого пути от лабораторных методик к полупрепартивному и препаративному исполнению. Проекты, выполняемые в соответствии с правительственным Постановлением № 218, предполагают кооперацию образовательной и научной организации. Головной исполнитель проекта – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Алтайский государственный университет, соисполнитель – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей и неорганической химии им. Н.С.Курнакова Российской академии наук (ИОНХ РАН). Комплекс работ, включающий разработку лабораторных методик, разделов лабораторного регламента энантиомерного разделения рацемата сальбутамола и его микронизации, проводится в Москве, в ИОНХ РАН. Лаборатория сверхкритических



Рис.1. Участок по выпуску инфузионных растворов

Fig.1. Production of infusion solutions

флюидных технологий накопила большой опыт в использовании диоксида углерода в СК состояния для процессов разделений смесей веществ, в частности рацемических. Используемое для этого оборудование производится компанией Waters: это аналитический СК хроматограф Acquity UPC² и система СК диспергирования SAS 50. Масштабирование лабораторных методик осуществляется сотрудниками, аспирантами и студентами Алтайского государственного университета, (г. Барнаул) с использованием СКФ-хроматографа Investigator (производство Waters), а отработка технологии, то есть переход к промышленному масштабу, проводится на заводе в Бийске (ЗАО "Алтайвитамины", СКФ-хроматограф Prep 200, Waters. – Прим. ред.). Все оборудование было поставлено и обслуживается компанией ЗАО "ШАГ" (Москва). Эта компания более 10 лет специализируется на продвижении сверхкритических флюидных технологий на российский рынок (www.supercritical.ru).

Чего Вы ожидаете от внедрения СКФ-хроматографии и микронизации в процесс инновационного производства и что будет конечным результатом выполнения проекта?
На ЗАО "Алтайвитамины" по окончании проекта будет создано высокотехнологичное производство по превращению субстанции рацемической смеси сальбутамола в оптически чистый, микронизированный препарат сальбутамола с повы-

шенным содержанием физиологически активного R-энантиомера.

Созданные в ходе проекта новая технология и высокотехнологичное производство разделения и микронизации рацемических смесей в дальнейшем станут существенным технологическим ресурсом для создания ЗАО "Алтайвитамины" новых высокотехнологичных производств высокоэффективных, не уступающих аналогам, импортозамещающих жизненно важных лекарственных препаратов.

В результате освоения производства по результатам выполненных НИОКР будет производиться продукция, обладающая уникальными характеристиками, а самое главное – отсутствием побочного действия препарата вследствие уменьшения его дозировки из-за большого содержания терапевтически эффективного энантиомера.

С какими приоритетными направлениями, установленными Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, связан Ваш проект?

Проект реализуется в рамках приоритетного направления научно-технологического развития Российской Федерации – "Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьебережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)".

Каковы перспективы использования разработанной в рамках данного проекта технологии?
При необходимости создаваемая технология может быть перепрофилирована на энантиомерную очистку и микронизацию других хиральных твердых активных фармацевтических субстанций. Если эти субстанции будут принадлежать к тому же классу химических соединений – 1,2-аминоспиртовые бета-2-адреноблокаторы, то технология потребует минимальных изменений. Если субстанции будут принадлежать к другим классам веществ, к которым применимы сверхкритические флюидные технологии, то для использования того же оборудования будет необходимо проведение дополнительных исследований, но не понадобится внесение принципиальных конструкционных изменений.

Большое спасибо за интересную беседу.
С Ю.А.Кошелевым беседовал А.Н.Алёшин