

## «СОВРЕМЕННЫЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ»

А.И.Тенцова член-корр. РАМН, докт.фарм.наук, профессор,

<sup>1</sup>О.И.Терёшкина канд. фарм. наук, <sup>1</sup>И.П.Рудакова докт.хим.наук, профессор,

<sup>1</sup>И.А.Самылина чл.-корр. РАМН, докт.фарм.наук, профессор,

<sup>2</sup>Т.А.Гуськова член-корр. РАМН, докт. мед.наук, профессор

<sup>1</sup>НИИ фармации ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова  
Минздравсоцразвития России

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

**Фармация. – 2012. – № 7. – с. 3–6**

Основой биофармацевтической концепции является рассмотрение лекарственных препаратов (ЛП) как сложных химических систем, способных вступать в определенные взаимодействия с биологическими системами. Изучение возможности изменения характера действия лекарственных веществ является одним из направлений биофармацевтических исследований. Ранее считалось, что для оценки эффективности ЛП необходимо знать только содержание в них действующих веществ, однако не учитывалось, что любое изменение может повлиять на биодоступность препарата и стать причиной появления нежелательных или токсических явлений. Большое количество экспериментальных и клинических исследований доказывает необходимость учета специфических переменных факторов лекарственного препарата (вспомогательные вещества, лекарственная форма, технология изготовления и др.) и их влияния на эффективность и побочное действие ЛП. В связи с чем возникла необходимость рассматривать те взаимоотношения, которые имеют место в

ЛП между всеми его компонентами (начиная с процесса изготовления) и совокупного влияния всех фармацевтических факторов на эффективность лекарственного вещества [5,9].

Биофармация начала свое существование с изучения роли и места вспомогательных веществ (ВВ), поскольку ни один фармацевтический фактор не оказывает такого значительного влияния на действующие вещества, как ВВ, их природа и количество[5,9].

Ранее использование термина «вспомогательные вещества», объединяющего большую группу веществ, основывалось на их формообразующей способности. С этой точки зрения рассматривались и вопросы классификации вспомогательных веществ. В настоящее время в нашей стране и за рубежом придерживаются функциональной классификации вспомогательных веществ, которая учитывает возможность разной функциональной роли одного и того же вещества. Однако в ней не отражается современное представление о ВВ, как носителях определенных биологических эффектов, проявляющихся при их совместном применении с лекарственными веществами.

Биофармацевтические аспекты ВВ, как одного из важнейших фармацевтических факторов - их взаимодействие с лекарственным веществом и между собой - являются основой для научно обоснованного выбора ВВ при создании ЛП. Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, ВВ сами обладают физико-химическими и, часто, биологическими свойствами, которые в различных

условиях могут проявляться по-разному. Наряду с различиями в качестве фармацевтических субстанций и технологии их производства, возможность разного состава ВВ препарата и их качества может являться причиной терапевтической неэквивалентности ЛП при условии их фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Лекарственные препараты разных производителей, содержащие одно и то же лекарственное вещество, могут отличаться по эффективности, качеству и наличию побочных эффектов.

Установлено, что многие ВВ не являются индифферентными, и они, так или иначе, воздействуют на систему ЛВ/макроорганизм. Некоторые ВВ, относящиеся к антиоксидантам, антимикробным консервантам и красителям, обладают собственными биологическими свойствами и являются фармакологически активными веществами, способными повлиять и изменить терапевтическую активность лекарственных веществ в составе ЛП [ 1].

Тщательный физико-химический анализ системы лекарственное вещество/вспомогательное вещество показал, что взаимное влияние этих двух компонентов настолько велико, что требует рассмотрения фармакологического действия не только лекарственного вещества, а лекарства в целом. Применение тонких высокочувствительных методов анализа препаратов (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, СФ, ЯМР, РСА) позволило установить самые интимные взаимоотношения лекарственных и вспомогательных веществ. ВВ могут усиливать, снижать действие лекарственного вещества или изменять его характер за счет

комплексообразования, химических реакций (например, ускорять гидролиз и окисление), интерференции и т.д. ВВ не только обеспечивают высвобождение лекарственных веществ, но и могут влиять на процесс их биодоступности: ускорить или замедлить всасывание лекарственных веществ, интерферировать с ними [9].

Правильным подбором ВВ можно усилить или снизить активность, обеспечить местное или общее действие лекарственного средства, в том числе локализовать (например, действие на эпидермис кожи) или обеспечить проницаемость клеточных мембран (использование активаторов всасывания - ПАВ, димексид), изменить скорость наступления эффекта (ускорить или пролонгировать действие), обеспечить направленность транспорта или регулируемого высвобождения лекарственных веществ (применение регуляторов высвобождения) [10].

Основные современные требования, которые предъявляются к ВВ, учитывают их биологическую роль. Наряду с тем, что ВВ должны обеспечивать формообразующие и другие характеристики заданной ЛФ (ее состав, прочность, распадаемость, стабильность), они должны удовлетворять по качеству фармакопейным требованиям, нормам микробиологической чистоты и быть легко стерилизуемы. ВВ не должны взаимодействовать между собой и действующими веществами, они также должны способствовать обеспечению требуемого терапевтического эффекта, по возможности, в минимальных дозах, не должны проявлять токсического, в том числе и аллергизирующего действия, на организм человека [1].

Ранее применение ВВ ограничивалось только установлением их безвредности [5]. Изменение отношения к статусу ВВ, как к веществу, обладающему биологическим потенциалом и способностью влиять на лекарственное вещество и другие ВВ, обусловило и изменение уровня требований к доклиническому изучению ВВ и ЛП. В соответствии с современным представлениями, состав ВВ может обуславливать не только профиль эффективности ЛП, но и профиль безопасности его медицинского применения. На основании исследований на современном уровне научное представление о ВВ дополнено их способностью иметь собственный токсикологический потенциал, изменяющий профиль безопасности ЛП. Наряду с этим, способность вспомогательных веществ обладать (в меньшей степени, чем лекарственные вещества) термодинамическими свойствами, может быть связана с реакциями, приводящими к процессам деградации или взаимодействия с лекарственными и другими вспомогательными веществами. В результате взаимодействия могут образовываться токсикологически значимые продукты, могут изменяться токсикологические характеристики ЛП. Объем требований токсикологических исследований включает изучение не только общетоксических свойств ВВ, но и изучение их специфической токсичности. Так как при введении нового ВВ могут изменяться фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства лекарственного вещества, учитывается оценка результатов доклинических исследований ЛП. При изменении состава ВВ на стадии фармацевтической разработки в соответствии с действующими отечественными требованиями

проводится сравнительное изучение токсикологических характеристик ЛП обоих составов [6,7].

В связи с новым представлением о роли ВВ в составе ЛП, в фармакопеи включены новые рекомендации к их выбору. Рекомендации могут быть различны в зависимости от лекарственной формы и пути введения ЛП. Общим принципом при выборе ВВ является не только их технологическая целесообразность, но и совместимость с другими компонентами лекарственной формы. С точки зрения риска медицинского применения оценивается безопасность использования ВВ предлагаемым способом введения. Не допускается влияние ВВ на основное терапевтическое действие препарата, а также способность в используемом количестве оказывать токсическое или местно-раздражающее действие, влияние на функции слизистой и ее эпителия и др.[8].

В соответствии со Статьей 4 действующего Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ, определение «вспомогательных веществ как веществ неорганического или органического происхождения, используемых в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств», отражает природу и технологическую функцию вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов.

ВВ могут составлять более 99% состава лекарственной формы препарата. Наряду с широким использованием в фармацевтическом производстве давно применяемых ВВ за последние годы разработано

большое количество и новых ВВ, как природного, так и синтетического и полусинтетического происхождения. В настоящее время примерно 1/3 используемых ВВ приходится на природные вещества и, в связи с их относительной безвредностью, поиск в данном направлении продолжается. Широкое применение синтетических и полусинтетических ВВ в составе ЛП обусловлено не только их доступностью, но и возможностью получения ВВ с заданными свойствами (в т.ч. в отношении токсических характеристик), модификации природных веществ (например, эфиры целлюлозы). Введение в технологию новых высокомолекулярных ВВ позволило создать новые лекарственные формы длительного действия и регулируемого высвобождения (многослойные таблетки, спансулы, микрокапсулы, имплантируемые лекарственные формы, офтальмологические пленки, твердые дисперсные системы, комплексы включения, системы доставки и др.). Полимерные ВВ обеспечивают необходимую скорость наступления фармакологического эффекта и поддержание терапевтической концентрации в течение требуемого периода, доставку к органу-мишени, а также повышают точность дозирования. Направленный поиск новых высокомолекулярных ВВ проводится в отношении биоразрушаемых и биоусвояемых нетоксичных полимеров [2,10].

В настоящее время широко используются инновационные композиционные ВВ, состоящие, например, из 4-х веществ, в которых сохраняются технологические свойства каждого из ВВ и в то же время может происходить синергизм их функциональных свойств [3].

Одним из методов повышения биодоступности и терапевтической эффективности ЛП, содержащих труднорастворимые ЛВ, относящиеся ко 2 классу по биофармацевтической классификации (плохая растворимость и хорошая всасываемость) является молекулярная инкапсуляция в ВВ - циклодекстрины ( $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ ) – циклические олигосахариды. Образование комплексов включения «субстанция - циклодекстрин» приводит к увеличению растворимости, биодоступности и стабильности ЛП [4].

Современное зарубежное определение понятия «новое вспомогательное вещество» учитывает не только новые технологические функции ВВ, а также и новые аспекты риска их медицинского применения [6]. «Новое вспомогательное вещество – вещество, которое не полностью квалифицировано существующими данными по безопасности в отношении предполагаемого уровня и длительности экспозиции (дозы и курса применения), а также пути введения». В соответствии с этим, к новым ВВ относят: впервые применяемые у человека (в том числе при определенном пути введения), впервые используемые в составе лекарственного препарата (в т.ч. новый путь введения, более высокая концентрация) или применение у другой популяции пациентов (с учетом биологических факторов, например, другая возрастная группа, другие показания). К этой же группе относят ВВ, полученные по новой технологии или представляющие собой новую химическую модификацию, и биотехнологические ВВ; ВВ, не полностью описанные в фармакопее (например, смесь ВВ), а также технологически (функционально) новые ВВ, изменяющие активность лекарственного

вещества (например, полимеры, ответственные за высвобождение лекарственного вещества, агенты, стабилизирующие липосомы). Таким образом, определение нового ВВ учитывает природу происхождения, технологию получения, путь введения, длительность применения, дозу, биологические факторы, влияние на активность действующего вещества.

В соответствии с современными представлениями, безопасность применения ВВ в значительной степени определяется их качеством, связанным с технологией получения. В связи с этим, одним из современных факторов риска медицинского применения ВВ является профиль токсикологически значимых примесей с учетом функциональной роли, пути введения и природы ВВ. Так, например, для ВВ синтетического происхождения - это примеси остаточных органических растворителей, тяжелых металлов, токсикологически значимые технологические примеси и продукты деструкции. Для ВВ животного происхождения - это примеси прионовой и вирусной этиологии, для ВВ растительного происхождения - примеси чужеродных контаминантов (пестициды, радионуклиды, тяжелые металлы, микотоксины и др.). Пределы допустимого содержания токсикологически значимых примесей должны быть отражены в нормативных документах (фармакопейные статьи, спецификации).

Количество определенных ВВ в составе лекарственного препарата также имеет принципиальное значение в оценке профиля его безопасности. Значения пределов их допустимого содержания в ЛП установлены на основании результатов токсикологических исследований с учетом пути

введения. Содержание ВВ в суточной дозе ЛП, применяемых внутрь, не должно превышать норм допустимого суточного потребления, определенных ФАО/ВОЗ (FAO/WHO - Food and Agriculture Organization and the World Health Organization - Продовольственная и Сельскохозяйственная Организация и Всемирная Организация Здравоохранения) для пищевых добавок, установленных с учетом оценки их безопасности применения у человека в течение жизни. Содержание определенных ВВ в составе лекарственных форм, применяемых парентерально, не должно превышать значений их предельно допустимой концентрации, указанных в фармакопеях.

Оценка влияния состава ВВ на безопасность медицинского применения ЛП должна проводиться с учетом биологических факторов (возраст пациентов и их физиологическое состояние, индивидуальные особенности организма). Так, для лекарственных форм, используемых в педиатрии, принимается во внимание возможная большая чувствительность данной возрастной группы. Указано, что недопустимо применение красителей в ЛП, предназначенных для использования в педиатрии, обусловленное только эстетической целью. Антиоксиданты и антимикробные консерванты опасны для живых клеток, поэтому представляют особый риск в детских лекарственных формах. Применение ряда ВВ противопоказано при различных нарушениях метаболизма пациента, в том числе при наличии определенной ферментной недостаточности. Результаты доклинических исследований на современном уровне новых и используемых ранее ВВ

позволили установить их новые токсикологические характеристики и, соответственно, новый уровень риска их медицинского применения в зависимости от «серьезности показаний». ВВ, для которых установлены канцерогенные, мутагенные или репротоксические свойства (категория SMR: С - канцерогенность, М – мутагенность, R – репротоксичность), должны быть запрещены к применению и заменены другими. В редких случаях, когда такое замещение невозможно, использование данной категории ВВ может быть рассмотрено после тщательной оценки пользы и потенциального риска для целевой популяции пациентов, например, возможность включения в состав противогрибкового препарата (в лекарственной форме - раствор для инфузий) сульфобутилового эфира циклодекстрина, примесь которого является потенциальным генотоксичным канцерогеном. Для ВВ с установленными репротоксическими свойствами при оценке пользы и риска рекомендуется принимать во внимание возраст, репродуктивный статус и специфическую чувствительность популяции пациентов. Для ВВ - негенотоксичных канцерогенов рекомендуется учитывать релевантность механизма туморогенеза и коэффициента безопасности для человека.

Важным биофармацевтическим критерием безопасности применения ВВ является аспект их совместимости с действующими веществами, другими ВВ и первичной упаковкой как аспект возможного физического и химического взаимодействия с образованием токсикологически значимых

продуктов взаимодействия. Систематизированная информация о потенциальной несовместимости ВВ включена в современные справочные издания о ВВ.

Для принятия решения о достаточности сведений о безопасности нового ВВ, необходимо также наличие информации о таких характеристиках как биодоступность и биотрансформация. В случае невозможности получения данной информации (например, комплексной природы вспомогательного вещества или биотрансформации до физиологических продуктов) должно быть представлено весомое аргументированное обоснование для включения их в состав лекарственной формы.

В связи с новым представлением о потенциальной биологической активности ВВ необходима информация о результатах исследований его фармакологической безопасности (действие на главные органы и системы, например, ЦНС, ССС, РС). Ранее действовал алгоритм оценки безопасности ВВ, основанный на идее отсутствия у ВВ фармакологической активности. В настоящее время представления изменились: ВВ либо «не проявляет фармакологическую активность, либо может проявлять очень ограниченную и направленную фармакологическую активность, в связи с чем необходимы исследования потенциальной фармакологической активности ВВ на стандартной батарее тестов фармакологической безопасности (ICH guidance S7A: International Conference on Harmonization (ICH) - Guidance for Industry: S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.).

С биофармацевтической точки зрения применение любого ВВ - это индивидуальный случай. Требуется проведение информационно-аналитических и экспериментальных исследований по выяснению влияния ВВ не только на технологические свойства ЛП, но и на профиль его эффективности и безопасности. Обеспечение оптимального действия ЛВ достигается тщательным подбором и изучением всех ВВ в составе ЛП и подходом к изучению ЛП с новым составом ВВ как к новой композиции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Багирова В.Л., Демина Н.Б., Девяткина И.А., Тенцова А.И., Денисов А.А. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов// Фарматека. - 1998. - №6. - С. 34-36.
2. Полимеры для фармацевтической химии: учебное пособие / К.В. Алексеев, И.А.Грицкова, С.А.Кедик, под ред. С.А.Кедика . – М.: ООО «Типография «САРМА». -2011.- 511 с.
3. Решения и продукты для фармацевтики: активные ингредиенты и вспомогательные вещества/Материалы 6 Международного Форума «Фарматех 2011» - 23-24 ноября, 2011 г. – г. Москва
4. Стоянов Эдмонт В., Гетз Тобиас Г. Ситуационное исследование: Пироксикам в прямом прессовании. Инновационное высокофункциональное вспомогательное вещество // Фармацевтические технологии и упаковка. - 2011.- №4 - С. 34-36
5. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств (введение в биофармацию)/ А.И.Тенцова, И.С.Ажгихин - М.: «Медицина», 1974 - 336 с.

6. Терёшкина О.И. Особенности доклинической оценки безопасности вспомогательных веществ в составе лекарственных препаратов// Токсикологический вестник. - 2010. - № 5. - С 23-26
7. Терёшкина О.И., Гуськова Т.А. Проблемы доклинической оценки безопасности компонентов готовых лекарственных форм препаратов// Фармация. – 2007.- № 4 - С.8-11
8. Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. К вопросу о безопасности вспомогательных веществ в аспекте создания проектов общих фармакопейных статей на лекарственные формы Фармакопеи России XII издания/ XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов (15-21 апреля, Москва). - М.: ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2008. – С.565
9. Технология лекарственных форм :учебник в 2-х томах.Том 2// Р.В.Бобылев, Г.П.Грядунова, Л.А.Иванова и др. , Под ред. .Л.А.Ивановой . – М.:Медицина,1991 - С. 16-29.
10. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм: учеб. Для студ. учреждений высш.мед.проф.образования/ [ И.И.Краснюк, С.А.Валевко, Г.В.Михайлова, и др. ] ; под ред. И.И.Краснюка, Г.В. Михайловой. – 4-е изд., стер. – М.: Издательский центр «Академия», 2010 – 592 с.

