

В ТЕНИ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Создание эффективных, безопасных и качественных ЛС невозможно без использования активных субстанций. Однако в обеспечении этих основополагающих характеристик очень важна роль так называемых вспомогательных веществ, к которым до недавнего времени предъявляли требования в отношении фармакологической и химической индифферентности



ГАИТЯНСКАЯ ТРАГЕДИЯ

Вспомогательные вещества необходимы для производства ЛС и, в частности, для придания им соответствующей формы и ряда других необходимых свойств.

Долгое время вспомогательные вещества считались безопасными. Однако появившиеся в научной литературе публикации заставили пересмотреть их роль в обеспечении безопасности и эффективности ЛС [1]. С целью защиты безопасности потребителя международные токсикологические комитеты потребовали тщательного исследования вспомогательных веществ на лабораторных животных. Были оценены как общие побочные эффекты, так и индивидуальные случаи непереносимости у людей, которые являются носителями инфекционного заболевания или генетически предрасположены к развитию тех или иных патологий [2].

История фармакологии знает и трагические моменты, связанные с заменой вспомогательных веществ (корректирующих добавок, компонентов оболочки и др.) в ЛС, что существенно изменило качество препарата и его биодоступность и привело к возникновению тяжелых токсических и аллергических реакций у пациентов. В част-

ности, в 1995–1996 гг. на Гаити 88 детей умерли от острой почечной недостаточности после применения жаропонижающего сиропа местного производства, который содержал парацетамол. Было установлено, что в качестве вспомогательного вещества использовался глицерин с примесью примерно 20% диэтиленгликоля (ДЭГ). Как известно, ДЭГ является сырьем для промышленного получения сложных эфиров, полиуретанов, олигоэфиракрилатов, используется как осушитель газов, в качестве основного компонента антифризов, гидравлических и гидротормозных жидкостей, как растворитель нитратов целлюлозы и полиэфирных смол, а также служит пластификатором. Другими словами, это вещество не предназначено для применения в производстве ЛС или пищевых продуктов; при приеме внутрь оно может вызвать острое повреждение почек.

Гаитянская трагедия положила начало широким международным действиям, направленным на упорядочение производства и торговли исходными материалами для фарминдустрии [1].

СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ГАРМОНИЗАЦИЯ

Одним из требований Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для человека (ICH) и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) к составу лекарственного препарата является функциональная обоснованность применения вспомогательных веществ.

В свою очередь изучение качества вспомогательных веществ и их стандартизация являются актуальной проблемой фармацевтической науки на современном этапе ее развития.

К вспомогательным относятся различные классы веществ, общим для которых является обеспечение определенных технологических функций при изготовлении ЛС. Эмпирический подход, используемый для характеристики технологических функций вспомогательных веществ, привел к тому, что в разных странах использовались разные термины для обозначения одной и той же функции и наоборот, один термин применялся для обозначения разных механизмов действия веществ. Отсутствие систематизации

вышеуказанных функций являлось существенным препятствием в обосновании применения вспомогательных веществ в составе ЛС.

В настоящее время в мире при производстве ЛС используется более 500 наименований вспомогательных веществ и еще больше их смесей. Большая часть из них включена в национальные и межнациональные фармакопеи и справочники. Также разработаны национальные и межнациональные руководства по регулированию производства, дистрибуции и качества вспомогательных веществ на фармацевтических рынках зарубежных стран.

Международные фармацевтические организации (ICH, FDA, IPEC) предложили отнести вспомогательные вещества наряду с фармацевтическими субстанциями к особой градации веществ «для фармацевтического применения» и осуществлять контроль их качества по соответствующим фармакопейным статьям. В настоящее время между ведущими фармакопеями осуществляется гармонизация требований к качеству вспомогательных веществ на основании соответствующих технических регламентов [3].

Отдельную проблему представляет стандартизация вспомогательных веществ функциональной группы наноматериалов, которые используются в таком перспективном направлении, как адресная доставка ЛС. Прежде всего это связано с отсутствием единой международной номенклатуры, а также ограниченными данными об их биологическом действии.

НЕАКТИВНЫЕ — АКТИВНЫ

Следует отметить, что современная фармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как индифферентных формообразователей. Сегодня известно, что вспомогательные вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность препаратов. В частности, они могут усиливать действие ЛС либо снижать их активность, а также под влиянием разных факторов (комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и др.) изменять характер этого действия. Будучи своеобразной матрицей действующих веществ, вспомогательные вещества обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в зависимости от природы ЛС и условий получения и хранения лекарственной формы способны вступать в более или менее сложные взаимодействия как с препаратами, так и с факторами окружающей среды (например, межтканевой жидкостью, содержимым пищеварительного тракта и т.д.).

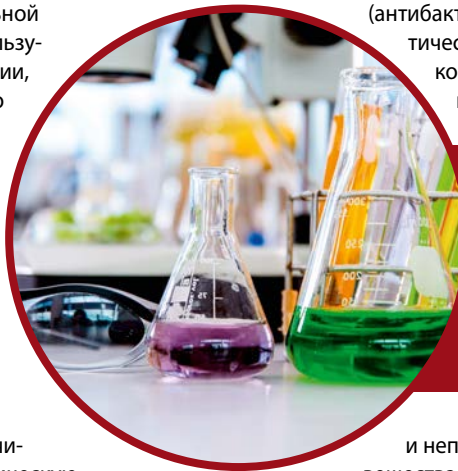
Таким образом, вспомогательные вещества не являются индифферентными в том смысле, какой обычно вкладывается в это понятие. В зависимости от фармакотерапевтического случая и композиции препарата вспомогательные вещества могут выполнять роль активных субстанций, и напротив, вещества, обычно считающиеся действующими, — функцию вспомогательных.

Так, маннит, типичное вспомогательное вещество, в форме сиропа выполняет функцию действующего вещества, обеспечивая слабительный эффект. В то же время такие препараты, как витамин Е, уретан, антипирин, амидопирин и хинин, в соответствующих лекарственных формах выполняют роль типичных вспомогательных веществ в качестве антиоксидантов (витамин Е) или применяются для увеличения растворимости и длительности действия ряда препаратов (уретан, амидопирин, антипирин, хинин). Все это свидетельствует о достаточной условности градации вспомогательных и действующих веществ.

Весьма распространенное вспомогательное вещество — лактоза — так же, как и все другие, далеко не индифферентно. Так, в присутствии лактозы увеличивается скорость всасывания тестостерона, уменьшается скорость всасывания пентобарбитала и снижается активность изониазида. При этом достаточно большая группа лекарственных веществ в композиции с лактозой теряет свою стабильность.

В НОГУ СО ВРЕМЕНЕМ

Ассортимент вспомогательных веществ постоянно расширяется, при этом совершенствуются и технологические возможности. К примеру, такие современные наполнители, как микрокристаллическая целлюлоза, благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию обеспечивают получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски. Преимуществами использования поливинилпирролидона является легкая растворимость в воде и спирте, а также способность улучшать растворение и биодоступность лекарственных веществ (антибактериальных препаратов, анальгетиков, химиотерапевтических средств) за счет образования водорастворимых комплексов. В свою очередь дисперсные пленочные покрытия облегчают нанесение оболочки на хрупкие



Долгое время вспомогательные вещества считались безопасными. Однако появившиеся в научной литературе публикации заставили пересмотреть их роль в обеспечении безопасности и эффективности ЛС

и непрочные таблетки, на гидрофобные лекарственные вещества, а также на таблетки, содержащие влаго- и светочувствительные субстанции. Помимо этого они способствуют увеличению срока годности препарата вследствие большей стабильности лекарственной формы [4].

Кроме того, все большую актуальность приобретает применение в качестве вспомогательных веществ продуктов нанотехнологий (неорганических и полимерных наночастиц, нанолипосом, дендримеров и др.), обеспечивающих доставку действующего вещества и его необходимую концентрацию непосредственно в заданной области, существенно снижая при этом лекарственную нагрузку на другие органы и ткани. При этом не теряет актуальности вопрос их биodeградации и выведения из организма.

Литература

1. Мешковский А.П. Обеспечение качества фармацевтических субстанций за рубежом — сегодня и завтра // Фарматека. — 2000; 1.
2. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients // Farmaco. 2003 Aug; 58 (8): 541–50.
3. Титова А.В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля // Автореф. дис. на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук. — М., 2006. (<http://www.dissercat.com/content/vspomogatelnyyeshchestva-ispolzuemye-v-proizvodstve-lekarstvennykh-preparatov-standartizatsiya>)
4. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Успехи современного естествознания. — 2009; 10: 30–33.

Подготовила Александра Демецкая,
канд. биол. наук