

ЧИ МОЖНА ПРОВЕСТИ ЧІТКУ МЕЖУ МІЖ АКТИВНИМИ ТА ДОПОМІЖНИМИ РЕЧОВИНАМИ?

І.М. Перцев, О.А. Рубан

Національний фармацевтичний університет

Майже всі відомі на сьогоднішній день фармацевтичні препарати являють собою певний вид фармацевтичної системи (таблетки, драже; розчини, мазі, супозиторії тощо) які складаються з активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та різних допоміжних речовин [12]. Залежно від ступеня виявлення власної фармакологічної дії, їх стану в фармацевтичній системі та мети застосування, усі складові зазвичай поділяють на активні та допоміжні речовини. За певних умов в процесі виробництва ліків вони можуть не тільки змінювати свої властивості, мінятися місцями, але й здійснювати вплив на терапевтичну ефективність ліків у цілому, а інколи й обумовлювати дію, протилежну очікуваній.

Численні дослідження останніх років, перш за все, у клінічних умовах підтверджують, що терапевтичну ефективність та безпеку ліків слід оцінювати не за складом (перш за все присутності активної речовини), а сукупними властивостями отриманого за певною технологією готового фармацевтичного продукту (в певній упаковці, з визначеним терміном придатності та рекомендаціями щодо застосування),.

Це дає підстави припустити, що між активними та допоміжними речовинами, наявними в певній фармацевтичній системі, не можна провести чіткої межі.

За класичним визначенням ВООЗ, **активний фармацевтичний інгредієнт** – це стандартизована біологічно активна речовина (БАР) або їх суміш з певною терапевтичною ефективністю, одержана шляхом синтезу або методом біотехнології з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження й дозволена до медичного застосування з метою виробництва фармацевтичних (лікарських) препаратів. Термін АФІ має низку поширених назв-синонімів (**активна** або **діюча речовина** або **субстанція**), які широко використовуються в фармації та медицині.

Активні фармацевтичні інгредієнти [7] мають відповідати вимогам Державної фармакопеї України або аналітично-нормативної документації, затвердженої уповноваженим органом, або вимогам Європейської фармакопеї. Остаточний висновок про якість АФІ будь-якого виробника робиться з урахуванням відповідності їх вимогам належної виробничої практики (GMP) та умовам реалізації (GDP, GPP).

Єдиної класифікації АФІ не існує. Для систематики активних речовин і препаратів, які є на фармацевтичному ринку, використовуються міжнародні класифікаційні системи: система міжнародних непатентованих назв (МНН) – International Nonproprietary Names (INN) та анатомо-терапевтично-хімічна

система (АТС) – Anatomical Therapeutic Chemical (АТС), які дозволяють ідентифікувати як АФІ, так і фармацевтичні препарати за складом та здійснювати контроль за обігом на ринку, оптимізувати їх використання. Класифікують АФІ й за іншими ознаками, залежно від мети дослідження. Перш за все, їх поділяють – на оригінальні (інноваційні) та відтворені (генеричні); за ступенем токсичності – на отруйні, сильнодіючі та звичайні або за особливостями їх обігу на ринку – на наркотичні, психотропні, прекурсори. Часто класифікують з урахуванням фармакотерапевтичної дії, технологічних або інших властивостей (стійкість до температури, світла, за молекулярною масою тощо).

Допоміжні речовини [2, 3, 6] – це умовна група складових компонентів, що входить до фармацевтичної системи (за винятком діючих речовин), яка, у свою чергу, визначається метою їх використання у виробництві ліків, а саме:

- формотворні речовини (носії або основи, розчинники або гелеутворювачі, наповнювачі чи засоби для таблетування та капсулювання), які використовуються для створення певної лікарської форми (розчини, мазі, таблетки, драже, піни тощо);
- речовини, що обумовлюють певні *властивості фармацевтичної системи*, осмотичні, дифузійні; подовження терміну дії (пролонгатори), зберігання (стабілізатори, консерванти, антиоксиданти тощо), поліпшення смаку (коригенти, ароматизатори тощо);
- речовини, що регулюють консистенцію фармацевтичного продукту (емульгатори, загусники, стабілізатори, гелеутворювачі тощо);
- речовини, що оптимізують *технологічні процеси*, солубілізатори, емульгатори, склеювальні, розпушувальні, ковзні та інші, або використовуються для створення оболонки, покриття, упакування окремих доз фармацевтичного препарату в певній лікарській формі або терапевтичної системи (з контрольованим вивільненням діючих речовин чи їх адресною доставкою до певного органа).

Багато допоміжних речовин можуть одночасно обумовлювати у виробництві ліків декілька властивостей, наприклад, в'язкість, стабільність системи, пролонгація дії активних фармацевтичних інгредієнтів чи подовження терміну зберігання препарату.

Незважаючи на великий асортимент допоміжних речовин, що використовується у виробництві фармацевтичних препаратів, їх чіткої класифікації не існує. Залежно від мети використання допоміжні речовини поділяють на певні групи (рис. 1.). Слід зазначити, що їх фармацевтичний статус постійно змінюється і залежить головним чином від якісного складу фармацевтичної системи та методу її виготовлення. Складний, часом інтимний, взаємний зв'язок між активними [1, 7] та активними і допоміжними [4, 9] речовинами на етапі створення певних ліків можна простежити на схемі отримання фармацевтичного препарату [10], наведеній на рис. 2., а вплив допоміжних речовин на якісні показники ліків [2] – на рис. 3.

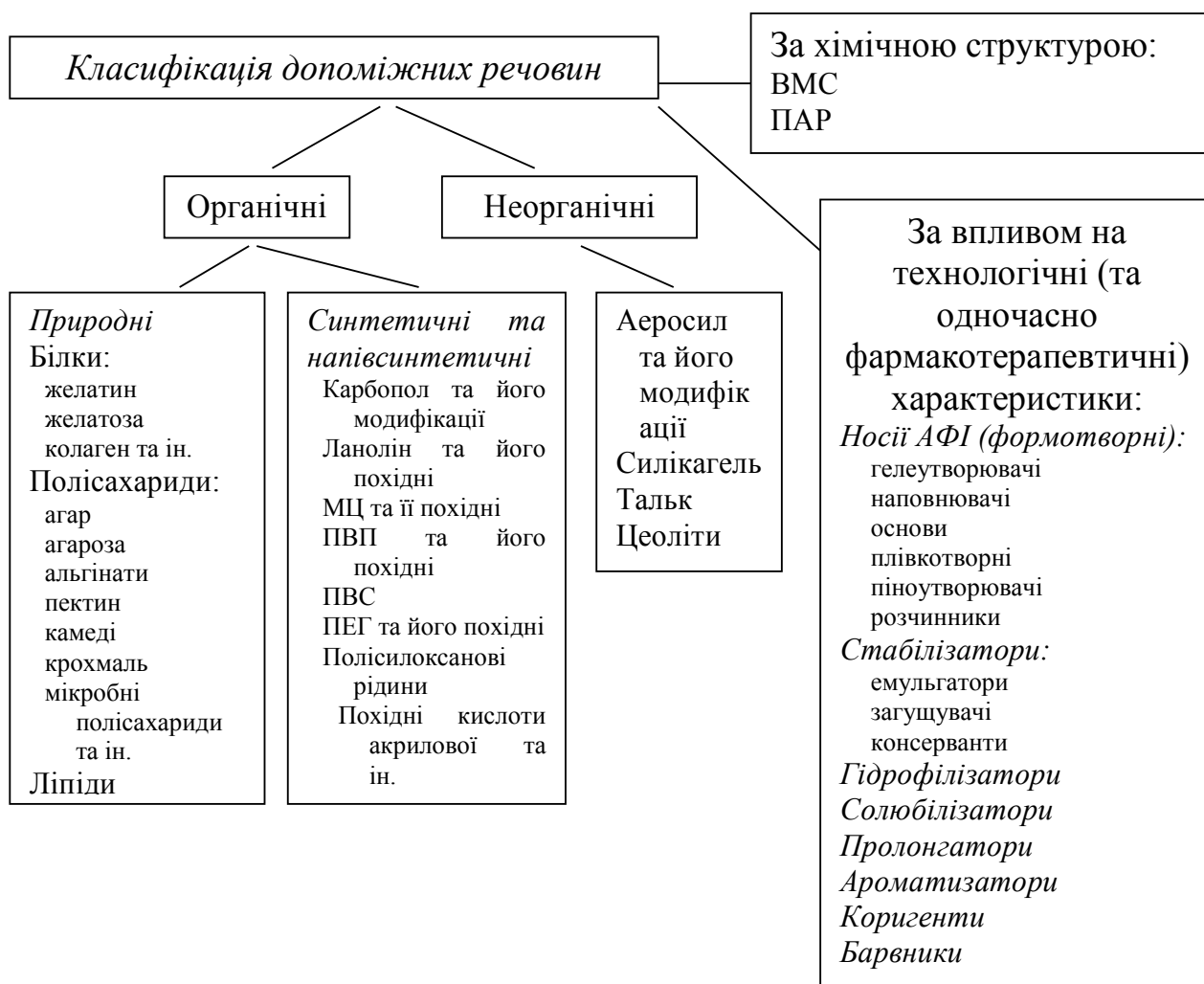


Рис. 1. Класифікація допоміжних речовин

На сьогодні в передових країнах світу склався системний підхід до безпечного використання активних і допоміжних речовин при виробництві ліків [2]. Нормативи їх якості періодично переглядаються з урахуванням новітніх інформаційних даних про біологічні властивості, фармакопейний статус, змін норм добового та загального терміну споживання, тенденції щодо міжнародних вимог безпеки, сумісності (інколи із зазначенням складу фармацевтичного препарату) і т. ін., а також з урахуванням досвіду виробництва фармацевтичних і косметичних продуктів. Ці дані публікуються в спеціальних інформаційних випусках, які систематично перевидаються. Деяким категорійним групам АФІ (наркотики, отруйні речовини) та допоміжним речовинам (консерванти, антиоксиданти), приділяється особлива увага [6, 9]. Так, останні не рекомендується додавати до фармацевтичного препарату в багаторазовій упаковці без серйозного обґрунтування на етапі фармацевтичного розроблення. Більшість синтетичних барвників і ароматизаторів мають міжнародні категорії якості при їх використанні в харчових та фармацевтичних продуктах.

Отже, активні та допоміжні речовини при виготовленні ліків складають певну фармацевтичну систему, в якій кожний компонент виконує певні функції: АФІ забезпечують лікувальний ефект; формотворні речовини – утворення

певної лікарської форми; речовини, що оптимізують певні технологічні процеси, забезпечують отримання фармацевтичного препарату, який зберігає певну терапевтичну ефективність протягом експериментально встановленого терміну. Звідси дисперсну систему фармацевтичного препарату (лат. dispersio – розсіювання + systema – комплекс) слід розглядати як єдине органічне ціле, тобто систему, що складається із взаємопов'язаних активних і допоміжних речовин, які разом виконують спільну лікувальну дію; її не можна досягти за відсутності однієї із складових.



Рис. 2. Приблизна схема отримання фармацевтичного препарату: БАР – біологічно активна речовина; ЛРС – лікарська рослинна сировина; ЛФ – лікарська форма; ТС – терапевтична система

Таким чином, з розвитком біофармації різко змінився погляд на значення будь-якого інгредієнта фармацевтичної системи [2]. Якщо ще в першій половині минулого століття до допоміжних речовин висувалися вимоги фармакологічної й хімічної індиферентності, то в подальшому біофармацевтичними та клінічними дослідженнями були встановлені причини терапевтичної

нееквівалентності фармацевтичних препаратів, доведено складний та значний вплив допоміжних речовин на дію ліків. Як своєрідний компонент вони постійно контактують з АФІ, самі мають певні фізико-хімічні властивості [2, 3], які залежно від певних умов можуть проявлятися по-різному [2-4, 6, 9], нерідко обумовлювати причину терапевтичної нееквівалентності, термін придатності («життя»), фармакокінетику та інші властивості фармацевтичних препаратів [2, 9, 12].

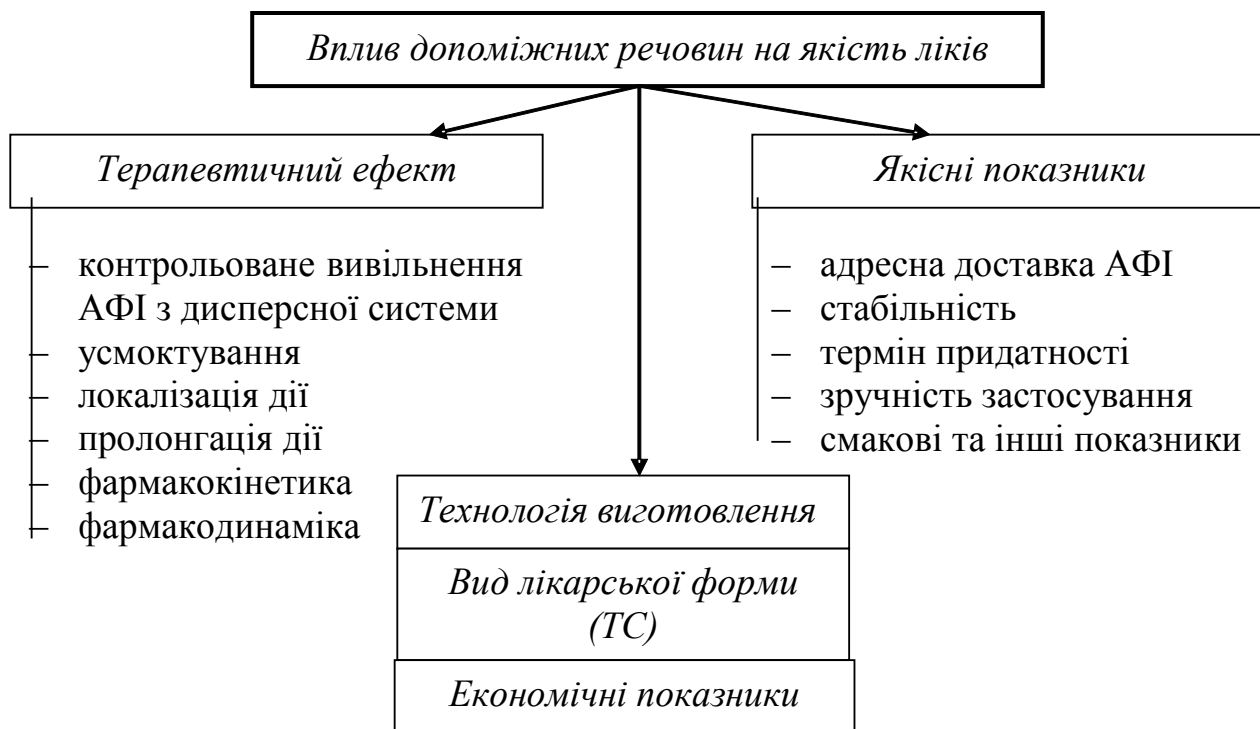


Рис. 3. Вплив допоміжних речовин на якісні показники ліків

Значне розширення асортименту активних і допоміжних речовин у виробництві ліків, зростання ролі допоміжних речовин у моделюванні різнопланових властивостей ліків примусило в кінці ХХ ст. дещо змінити концепцію створення нових фармацевтичних препаратів. З'являється нове поняття – фармацевтичне розроблення ліків [8], яке передбачає обґрунтування оптимального їх складу та вибору технології виробництва, забезпечення якості ліків і створення міжнародних умов взаємного визнання реєстраційних досьє різними країнами. Значно розширюються біофармацевтичні, клінічні та аналітичні дослідження у фармацевтичній галузі, зростають інвестиції в розроблення нових фармацевтичних препаратів, які створюються з використанням новітніх біоматеріалів та біотехнологій. Це дозволяє значно зблизити природу фармацевтичних препаратів з біосистемою (організмом), коли зростає їх «адресна взаємодія» з клітинними оболонками (біосумісність), наприклад, при введенні в ліпосоми гліколіпідів, антитіл (до антигенів пухлинних клітин), фосфоліпідів, виділених з певних клітин органів тощо), підвищити ефективність та безпечність ліків [11].

Слід зазначити, що з наведеного Переліку [5] допоміжних речовин (понад

580), що можуть входити до складу ліків, кожна десята речовина (понад 60) використовується як АФІ, що підтверджується наведеними нижче прикладами [2, 11].

Колаген – відомий біополімер, широко використовується в медицині, фармації та косметології як цінна допоміжна речовина (ранове покриття при лікуванні ран, опіків, гемостатичний матеріал, розсмоктувальний пластирний матеріал – замітник власної сполучної тканини, для протезування судин, як зволожувальний матеріал у виробництві гелів, з яких легко вивільняються АФІ. В останні роки колаген починає використовуватись і як активна речовина при хворобах, пов'язаних з ушкодженням сполученої тканини і стінок судин (волокон, клітин і міжклітинної основної речовини). Використання колагену як АФІ стає особливо актуальним у похилому віці, коли порушується його синтез в організмі.

Відомі різнопланові властивості **димексиду**, зумовлені рухливістю електронної системи сульфату, підвищеною реакційною здатністю утворювати асоціати та сполуки включень, проникати крізь неушкоджені бар'єри організму та проводити з собою АФІ. Димексид виявляє протизапальну, анальгетичну та фібринолітичну дію (код АТС М02АХ03 – препарати, що застосовуються місцево у формі аплікацій); підвищує чутливість мікроорганізмів до антибіотиків та інших речовин. При розробленні фармацевтичних препаратів використовується як хороший розчинник (ментолу у співвідношенні – 1 : 1, борної кислоти – 1 : 3, саліцилової кислоти – 1 : 4, димедролу – 1 : 5, хлорамфеніколу – 1 : 10), а також як пенетрант [2, 11].

Поліетиленгліколі (ПЕГ) залежно від молекулярної маси можуть виконувати різнопланові функції при виробництві ліків: розчинників і диспергаторів, складових мазевих і супозиторних основ та пластифікаторів; суспендуючих, стабілізуючих і пролонгуючих агентів; полірувальних і ковзних матеріалів; покращання розпилювання частинок аерозолі; у терапевтичних системах – для контрольованого вивільнення АФІ. ПЕГ-наночастинки [2] використовуються для покращання оральної біопридатності циклоспорину, як носій для отримання біоадгезивних матеріалів з контрольованою доставкою. ПЕГ-гелі мають здатність підвищувати активність антисептиків (особливо левоміцетину) та багатьох інших активних речовин; є бажаними в препаратах для лікування ексудативних дерматозів, де не можуть бути використані ліки на жирових і вуглеводних носіях.

При їх використанні з метою виробництва фармацевтичних препаратів для лікування інфікованих ран, ПЕГи можна розглядати як активні фармацевтичні інгредієнти. Наприклад, у препаратах «Левосин», «Левомеколь» та інших вони одночасно обумовлюють некролітичну, дегідратаційну та виражену осмотичну активність, позитивно впливають на якісні та кількісні показники при лікуванні інфікованих ран. Це дає підстави вважати зазначені препарати такими, що не мають допоміжних речовин [12]. Крім того, ПЕГ 300 та ПЕГ 400 мають послаблюючу дію при пральному застосуванні. Є всі

підстави вважати, що у виробництві різних фармацевтичних препаратів використані не всі їх потенційні можливості.

Повідон (син. **полівінілпіролідон**) – синтетичний полімер, який складається переважно з лінійних 1-вініл-2-піролідонових груп, з середньою мол. м. від 10000 до 700000. Використовується як допоміжна речовина (носій, стабілізатор, пролонгатор, солюбілізатор, диспергатор), для отримання іммобілізованих продуктів (з антибіотиками, ферментами й іншими речовинами), як покриття для таблеток, для збільшення в'язкості фармацевтичних препаратів), а також як АФІ (плазмозамінник, дезінтоксикатор, антидот). Розчини низькомолекулярного полімеру (гемодез, неогемодез (Росія), перистон-Н (Німеччина) і неокомпенсан (Австрія)) застосовуються як дезінтоксиканти. Повідон має антисептичну, дезінфекційну, протигрибкову, антипротозойну, антимікробну дію. У медичній практиці застосовують для лікування опіків, саден, різаних ран, трофічних виразок гомілки, пролежнів, поверхнево інфікованих дерматозів, грибкових уражень статевих органів, трихомоніаз, мікробних вагінітів [2].

У фармацевтичній і харчовій промисловості широко використовуються **пектини** як пролонгатори, гелеутворювачі, стабілізатори, загусники, освітлювачі, водоутримувальні агенти тощо. Для пектину характерні і власні властивості (адсорбційні, гастропротекторні, антацидні, гіпохолестеринемічні). Низькоетильований пектин має високу здатність до комплексоутворення, що сприяє виведенню з організму важких металів і радіонуклідів. Це дозволяє використовувати цей природний полімер і як активну, так і допоміжну речовину.

Широко застосовується в фармації **спирт етиловий** [2, 11], який виявляє власну фармакологічну дію – снодійну, знеболювальну, наркозну, антидотну (при отруєнні пропіленгліколем та метиловим спиртом), а при місцевому застосуванні – антисептичну, подразнювальну та в'язучу дію. Як допоміжна речовина найчастіше використовується як екстрагент (для одержання настоек, екстрактів), розчинник, консервант; є складовим інгредієнтом багатьох розчинів для ін'єкцій в певній концентрації, в тому числі внутрішньовенних ін'єкцій. Входить до складу спиртових напоїв, продуктів парфумерно-косметичної промисловості тощо.

Багатокомпонентний хімічний склад **етерних та жирних олій** обумовлює їх широке застосування при виробництві фармацевтичної, косметичної й харчової продукції, де вони використовуються як активні, так і як допоміжні інгредієнти [11]. Багато з них мають індивідуально-специфічну лікувальну дію або є продуктом харчування. Так, олія м'яти перцевої використовується як ароматизуючий інгредієнт у фармацевтичних препаратах, як стимулятор шлункової діяльності й кармінативний агент. Гвоздикова олія – як ароматизуюча речовина й місцевий бактерицид і анальгетик у стоматології. Олія соєва використовується в багатьох системах постачання активних фармацевтичних інгредієнтів (ліпосомах, мікросферах, самоемульгуючих системах, наноемульсіях і нанокапсулах), а також як джерело жиру в загальних

парентеральних харчових схемах, для ванн при лікуванні сухості шкіри, як харчовий продукт.

Широке й різнопланове застосування у фармації знайшли *кислоти* (альгінова, аскорбінова, бензойна, борна, глютамінова, ліолева, мурашина, оцтова, сорбінова, хлоридна та багато інших як активні, так і допоміжні речовини [2, 3]. Глутарова кислота відіграє важливу роль у життєдіяльності організму (бере участь у білковому та вуглеводному обміні, стимулює окислювальні процеси, сприяє знешкодженню та виведенню із організму аміаку, підвищує стійкість організму до гіпоксії); належить до нейромедіаторів (стимулює передавання збудженості в синапсах ЦНС). Самостійно застосовується як АФІ при лікуванні епілепсії, психозів, реактивних станів та ін. Внесена до Переліку допоміжних речовин, що можуть використовуватись у складі фармацевтичних препаратів [5].

Альгінова кислота та альгінати на сьогодні використовуються як допоміжні речовини (пролонгатори, емульгатори, стабілізатори тощо), що покращують технологічні характеристики ліків, підвищують їх ефективність та роблять більш дешевими та зручними у використанні [11]. Мають імуностимулювальні властивості (стимулюють фагоцитоз, зв'язують надлишкову кількість антитіл та імуноглобулінів класу Е, підвищують вироблення імуноглобулінів класу А); використовуються у профілактиці старіння, атеросклерозу, раку, підвищення радіорезистентності організму, мають стимулювальні властивості при лікуванні ран, травм, опіків тощо, легко розсмоктуються.

Перелік речовин, які виконують одночасно функції активних та допоміжних речовин у виробництві ліків можна продовжувати. Це гліцерин, глюкоза моногідрат, динатрію ацетат (трилон Б), еритритом, желатин, калію гідроксид, кальцію-КМЦ, камеді, карбополи, лецитин, магнію оксид і карбонат, маніт, МЦ, натрію КМЦ, натрію хлорид, ПВС, сорбіт, цинку ацетат і багато інших [2, 3, 11].

Таким чином, наведені приклади наочно демонструють, що класифікація речовин, які використовуються у виробництві ліків, на активні та допоміжні речовини є умовною і в деяких випадках провести чітку межу між ними дуже важко, особливо без урахування мети їх використання, складу фармацевтичного препарату, технології виробництва, обліку наявності взаємодії між інгредієнтами фармацевтичної системи та іншими чинниками, що впливають на формування терапевтичної ефективності ліків [9].

Уже сьогодні помітна тенденція поступової зміни «звичайних» ліків на ліки нового типу – терапевтичні системи (ТС), що мають контрольоване вивільнення АФІ, спрямовану лікувальну дію та адресну доставку активних речовин до органу-мішені [11, 12]. Створення ліків нового типу, якими є терапевтичні системи, безумовно, неможливе без використання певних активних та допоміжних речовин, які обумовлюють їх унікальні властивості (контрольоване вивільнення АФІ за певною програмою, їх цілеспрямований

транспорт, «упізнавання» та зв'язування з рецептором. У деяких випадках вони міняються місцями і активні речовини виступають у ролі допоміжних, а останні – в ролі АФІ. Отже, поняття «активні» чи «допоміжні» речовини не є абсолютним і повинно розглядатись з урахуванням їх стану в системі та мети застосування.

Відповідно до концепції біологічної фармації недостатньо визначати можливу дію ліків тільки завдяки наявності активної речовини з певними властивостями без урахування впливу інших інгредієнтів, наявних у фармацевтичній системі. Допоміжні речовини можуть суттєво впливати не лише на різноманітні властивості ліків (технологічні, споживчі, економічні), але й на силу і характер прояву терапевтичної дії [2, 4]. Отже, властивості фармацевтичного препарату залежать від властивостей складових і системи в цілому.

Звідси бажану ефективність препарату можна отримати лише при всебічному вивченні оптимального поєднання складових компонентів на етапі його розроблення, виробництва та дистрибуції (тобто при додержанні всіх «життєвих» стандартів препарату), а також раціонального його використання. В цьому нас переконують новітні ліки у вигляді так званих терапевтичних систем [11, 12].

Література

1. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, И.А. Зупанец, В.Н. Хоменко. – Х.: Изд-вл «Мегаполис», 2002. – 784 с.
2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. / І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Х: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: довідник-посібник / Ф. Жогло, В. Возняк, В. Попович, Я. Богдан – Львів: Центр Європи, 1996. – 96 с.
4. Перцев И.М., Башура Г.С., Алюшин М.Т., Дмитриевский Д.И. К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ // Фармация. – 1973. – № 5. – С. 67-77.
5. Наказ МОЗ України № 336 від 19.06.2007 «Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу».
6. Настанова 42-3.6:2004. Допоміжні речовини. – К.: МОЗ України, 2004. – 11 с.
7. Настанова 42-02-2002. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів. – К.: МОЗ України, 2002. – 36 с.

8. Настанова 42-3.1:2004 Фармацевтична розробка. – К.: МОЗ України, 2004. – с.
9. Перцев І.М., Дмитрієвський Д.І., Г.С. Башура, М.К. Пилипенко До питання взаємодії деяких консервантів з допоміжними речовинами // Фармац. журн. – 1975. – № 2. – С. 43-47.
10. Технология лекарственных форм: учебник в 2-х томах. Том 1. / Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
11. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге / Голова ред. ради В.П. Черних. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.
12. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / за ред. проф. І.М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.