

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2009

Г. Н. Алеева, М. В. Журавлева, Р. Х. Хафизьянова

РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР)

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Рассмотрено влияние фармацевтических вспомогательных веществ на качество лекарственного продукта. Подчеркивается, что вспомогательные вещества должны быть изучены до начала разработки препарата, проведено исследование на их соответствие отраслевым стандартам, изучено их влияние на физические, фармакологические и микробиологические характеристики продукта; воздействие на терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата (высвобождение лекарственного вещества, биодоступность и др.). Аспекты, рассматриваемые в данной статье, позволяют сделать вывод о необходимости комплексного подхода к оценке роли вспомогательных веществ с целью обеспечения необходимых фармацевтических и терапевтических свойств лекарственного продукта.

Ключевые слова: лекарственный препарат, вспомогательные вещества, безопасность, токсичность, биофармацевтическая система классификации, биоверифер.

Вспомогательными фармацевтическими веществами принято называть компоненты лекарственных средств, не оказывающие терапевтического эффекта. Использование фармацевтически неактивных или вспомогательных веществ предоставляет широкие возможности в разработке лекарственных средств, обеспечивая оптимальную доставку, абсорбцию, высвобождение и в последующем терапевтический эффект активных веществ [1, 2].

Регуляторные органы ведут мониторинг и имеют списки одобренных для использования в фармацевтической индустрии вспомогательных веществ, что дает возможность исследовательским центрам фармацевтических производств осуществить их выбор при разработке новых лекарственных препаратов. В соответствии с Федеральным законом от 22.06.98 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (ст. 4) лекарственные средства — вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий [3]. В связи с тем, что вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных средств, не обладают фармакологической активностью, они не могут быть отнесены к лекарственным средствам и, следовательно, не подлежат государственной регистрации. В то же время отмечено, что требования к качеству вспомогательных веществ не должны быть ниже фармакопейных [4].

В настоящее время в мире при производстве лекарственных препаратов используется более 500 наиме-

нований вспомогательных веществ и еще больше их смесей. Большая часть из них включена в национальные и межнациональные фармакопеи (Eur. Ph., Br. Ph., USP, JP) или национальные справочники (Physician's Desk Reference, Vidal, Rote Liste, Fiedler Encyclopedia of Excipients, Japanese Pharmaceutical Excipients, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Inactive Ingredients Guide's of the FDA и др.). Так, в двадцать восьмом издании американской фармакопеи перечислены более 400 неактивных фармацевтических ингредиентов [5].

Перечисленные монографии включают как сведения о физико-химических свойствах вспомогательных веществ, так и аспекты безопасности их применения. Несмотря на то что изучение безопасности вспомогательных веществ не предполагает применения всего арсенала преclinical исследований лекарственных средств, существуют альтернативные алгоритмы подтверждения их безопасности [6, 7]. В США для новых вспомогательных веществ рекомендуется проведение исследований острой и подострой токсичности на 2 видах лабораторных животных; генотоксичности и специфической токсичности. Обычно исследования проводятся при проведении разработки лекарственного средства в составе которого используется новый неактивный ингредиент [8, 9]. В связи с возрастающими требованиями к допуску новых вспомогательных средств чаще всего используются, возможно, не самые удобные, но уже давно зарекомендовавшие себя вспомогательные вещества [10].

В настоящее время вспомогательным веществам предъявляются следующие требования:

- 1) отсутствие токсического действия на организм;

2) отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе приготовления лекарственных препаратов и при их хранении. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств лекарственного препарата;

- 3) микробиологическая чистота;
- 4) технологичность;
- 5) стабильность;
- 6) экономическая целесообразность.

Подобные требования могут быть выполнены только при условии выполнения отраслевых стандартов, связанных с производством вспомогательных веществ и в последующем при их использовании в изготовлении готовых лекарственных средств [11, 12]. Условия производства являются предметом регулирования, в том числе и со стороны государственных органов.

Вспомогательные вещества при их применении в составе лекарственных препаратов должны быть безопасными. Безопасность гарантируется требованиями к качеству этих веществ, которые включают подтверждение подлинности анализируемого вещества, показатели его чистоты, количественное содержание, биологические показатели (микробиологическая чистота или стерильность, пирогенность или бактериальные эндотоксины), отсутствием контаминации в отношении губчатого энцефалита [13 – 16]. Очень важно подтвердить стереоизомерную формулу вещества и его полиморфный состав. Более того, необходимо использовать только те дозы вспомогательных веществ, которые были изучены в токсикологическом аспекте с учетом временного интервала терапевтического курса назначения препарата и длительности доклинических исследований [17]. Так, например, длительное применение широко распространенного однозамещенного фосфата натрия влияет на клубочковый эпителий почек, ухудшая фильтрацию, и приводит к образованию отложений солей кальция и протеинурии [18]. Также всесторонним должно быть изучение литературных данных относительно выявленных в клинической практике нежелательных лекарственных реакций, так как не всегда возможность возникновения реакции гиперчувствительности можно выявить в ходе токсикологических исследований [19, 20].

Фармацевтические аспекты применения вспомогательных веществ.

В литературе встречается несколько классификаций вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества добавляются к активным субстанциям при производстве таблеток для перорального применения, изготовленных с применением прямого прессования, так и с использованием влажной и сухой грануляции согласно их специальным функциям [21 – 23]. Вспомогательные вещества, являющиеся *разбавителями*, способствуют получению твердых лекарственных форм необходимого размера при малом содержании действующего

вещества. К ним относятся такие нерастворимые вещества, как кальция сульфат дигидрат, кальция фосфат двухосновной и трехосновный, кальция карбонат, крахмал, модифицированные крахмалы (карбоксиметил крахмал и т.д.), микрокристаллическая целлюлоза; растворимые вещества — декстроза, сахар молочный, сахароза и др. [24].

Кроме того в состав таблеток могут входить *дизинтегранты* (разрыхлители): альгинаты, различные формы крахмала и целлюлозы. Эти вспомогательные вещества повышают распадаемость таблетки на гранулы и частицы порошка, из которых приготовлен гранулят. В технологическом процессе получения таблеток разрыхлитель может быть добавлен как на этапе грануляции, так и при опудривании.

При получении таблеток в качестве вспомогательных веществ для сцепления частиц в сухом виде или жидком состоянии добавляются *связующие и склеивающие* вещества, от которых зависит однородность частиц при грануляции. К ним относятся: 1) природные полимеры, такие как крахмалы и др.; 2) синтетические полимеры (поливинилпирролидон, метил- и этилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза).

Для предотвращения прилипания таблеток к пуансонам и облегчения скольжения гранул во время перемещения сырья применяются вспомогательные вещества, рассматриваемые как *смазывающие* вещества. Наиболее часто в качестве смазывающих веществ используют тальк, кальция и магния стеараты, гидрогенизированные растительные масла, тугоплавкие воски. Следует учитывать, что чем меньше размер частиц веществ, тем шире распределение гранул, что обеспечивает более эффективную смазку [25]. Все вспомогательные вещества так или иначе взаимодействуют в организме человека с физиологическими жидкостями. И необходимо понимать, когда начинаются и к каким последствиям могут привести данные взаимодействия. Так, магния стеарат, используемый как смазывающее вещество, при некорректном использовании за счет физического взаимодействия способен ухудшать растворение препарата и в последующем его биодоступность.

Скользкие вещества улучшают текучесть таблеточного гранулята или порошкообразных материалов, уменьшая трение между частицами. Они оптимизируют поток материалов из бункера в полости матрицы таблетпресса. Наиболее эффективны скользкие вещества на основе диоксида кремния, возможно из-за мелкого размера частиц, колеблющегося от 2 до 20 нм.

Для обеспечения стабильности — способности лекарственных средств сохранять физико-химические и фармакологические свойства в течение определенного времени с момента выпуска — *добавляют стабилизаторы*. Стабилизаторы физико-химических систем имеют большое значение для гетерогенных систем (суспензий и эмульсий), используемых в медицинской практике, благодаря возможности изготовления и использования лекарственных препаратов из труднорастворимых и нерастворимых лекарственных средств;

возможности обеспечения пролонгированного действия лекарственных веществ; осуществимости различных способов введения, в том числе и инъекционного. Стабилизаторы химических веществ применяются в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов. Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической. В данном случае используется химический метод стабилизации, который особенно необходим для жидких лекарственных форм. Стабилизаторы этой группы угнетают процессы гидролитического или окислительно-восстановительного превращения лекарственных веществ. Особенно чувствительными к окислению являются ненасыщенные жиры и масла, соединения с альдегидными и фенольными группами. Реакции окисления могут быть ингибированы путем добавления небольших количеств вспомогательных веществ, называемых антиоксидантами.

Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Консервирование не исключает соблюдения санитарных правил производственного процесса, которые должны способствовать максимальному снижению микробной контаминации лекарственных препаратов. Консерванты являются ингибиторами роста тех микроорганизмов, которые попадают в лекарственные препараты. Они позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных микроорганизмов в нестерильных лекарственных препаратах. К консервантам предъявляются те же требования, что и к другим вспомогательным веществам.

Вспомогательные вещества, которые дают возможность исправлять вкус, цвет, запах различных лекарственных веществ, называются *корригентами*. В качестве корригирующих органолептические свойства лекарственного препарата и его физиологической комфортности используют природные и синтетические вещества в виде растворов, сиропов, экстрактов, эссенции, которые обволакивают вкусовые рецепторы языка (агар, альгинаты, метилцеллюлоза, пектины, эфирные масла: мятное, анисовое, апельсиновое и др.). Корригенты внешнего вида лекарственной формы — это красящие вещества (титана диоксид, азурбин, тропеолин О, понсо 4R) [26].

Пролонгаторы — вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных средств в организме. При быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстром разрушении в нем возникает необходимость частого введения лекарственных веществ, что приводит к изменению концентрации их в организме и обуславливает нежелательные лекарственные реакции. Необходимо создание лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением (англ. *modified-release dosage form*), однократный прием которых сохранял бы в организме в течение длительного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том

числе поступление лекарственного вещества с заданной скоростью. У лекарственных средств пролонгированного действия увеличена продолжительность действия. Замедленное высвобождение достигается применением особой матрицы. Надо отметить, что использование матрицы возможно как в виде одной таблетки, так и множества более мелких покрытых единой внешней оболочкой [27, 28]. Принципом действия матричной таблетки является образование гелеобразного слоя, замедляющего высвобождение активной субстанции из таблетки [29, 30]. Для данного вида препаратов используются вспомогательные вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза, коллидон, воски и т.д. [31, 32].

Другим методом производства препаратов с отсроченным высвобождением (англ. *delayed-release dosage form*) является использование кишечнорастворимой оболочки, которая обеспечивает направленное высвобождение препарата в определенном месте желудочно-кишечного тракта. Кишечнорастворимая оболочка впервые была применена в 1884 г. и обычно предназначена для предотвращения выхода в желудке молекул, которые могут быть разрушены кислотой или сами будут разрушать стенки желудка [33]. Это легко достигается использованием слабокислого полимера, содержащего карбоксильные группы, остающиеся интактными в желудке и распадающимися при более нейтральных значениях pH в тонкой кишке как результат ионизации, разрыва и растворения полимерной оболочки. Ранее использовались такие материалы как шеллак и кератин, со временем было синтезировано множество pH-чувствительных полимеров растворимых при разных pH (ацетатфталат целлюлозы — растворяется при pH выше 6, гидроксипропилметилцеллюлозы фталат — растворяется при pH выше 5) [34, 35]. При необходимости высвобождения в толстом кишечнике используют вспомогательные вещества чувствительные к специфическим ферментам, выделяемым бактериями; pH чувствительные полимеры (в пределах pH 6,8 – 7,5) [36, 37].

Следует подчеркнуть, что вспомогательные вещества образуют единую систему с действующим веществом, служат своеобразными транспортными носителями действующего вещества, свойства которого определены и направлены на обеспечение необходимой терапевтической эффективности лекарственного средства. Следует помнить, что вспомогательные вещества могут изменять химические, физико-химические, биологические свойства как действующего вещества, так и готовой лекарственной формы. Принято считать, что основными типами взаимодействия в системе “лекарственное средство – вспомогательное вещество” являются образование водородных связей соединений, включая силы Ван-дер-Ваальса, ковалентные связи, свободно-радикальные, ионные взаимодействия, реакции, связанные с переносом элементарных частиц, что может привести к реакции комплексообразования, абсорбции, включая хемосорбцию. На процесс комплексообразования может влиять интенсивность техноло-

гического режима при приготовлении лекарственного вещества. Ответственными в этом отношении являются практически все стадии, реализация которых сопровождается изменением агрегатного состояния лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификацией и ростом числа контактов компонентов лекарственной формы, изменением в сторону повышения температуры, влажности, т.е. трансформацией поверхностных свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Характер взаимодействия лекарственного вещества с переменными факторами лекарственной формы, несомненно, усложняется с возрастанием числа этих переменных факторов и вида лекарственной формы, что усложняет процесс разработки [38]. Возможное отрицательное влияние на продукт можно нивелировать использованием комбинированных вспомогательных веществ. Так, смесь лактозы моногидрата, поливинилпирролидона и натрия кроскармеллозы более приемлема по показателям сыпучести, прессуемости по сравнению с использованием только лактозы моногидрата [39]. Однако основным требованием будет подтвержденное отсутствие химических взаимодействий в данных смесях [40].

Для изучения физического взаимодействия используются такие методики, как ВЭЖХ, изотермальная калориметрия, ТСХ и др. Основной целью использования данных методик является выявление отсутствия химических изменений со стороны молекул, как следствие физических взаимодействий [41]. Примером негативного влияния может служить уменьшение количественного содержания активного вещества вследствие физического взаимодействия субстанции с микрокристаллической целлюлозой [42].

Основным фактором наличия химического взаимодействия, наблюдаемого при применении вспомогательных веществ, является выявление продуктов деградации. Примером может служить взаимодействие декстрозы и хлорфенирамина, приводящее к образованию компонентов деградации с сильным желто-коричневым окрашиванием [43]. Некоторые субстанции особо чувствительны к присутствию оксидов металлов, например аторвастатин, ловастатин. Вышеприведенные примеры служат подтверждением тому, что вспомогательные вещества могут выступать в роли участников химического взаимодействия и катализаторов. Однако в инициации большинства из химических реакций участвует присутствие свободной влаги, в связи с чем ключевым сдерживающим и предохраняющим фактором служит производство готовой лекарственной формы, фасовка и упаковка в помещениях с контролируемой влажностью.

Система биофармацевтической классификации

Проникновение через биологические мембраны	Растворимость в воде	
	Высокая степень	Низкая степень
Высокая степень	Класс I	Класс II
Низкая степень	Класс III	Класс IV

Таким образом, изучение взаимодействия активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ является одной из важных задач фармацевтической разработки. Полученные в ходе исследований результаты не всегда просто интерпретировать и полагаться необходимо на имеющиеся в литературе данные и предыдущий опыт использования выбранных неактивных фармацевтических веществ. Дополнительные аргументы могут появиться вследствие изучения нескольких составов с использованием различных вспомогательных веществ. Как упоминалось выше, необходимо провести изучение влияния влаги на выбранные составы, что особенно актуально при производстве с помощью влажной грануляции, либо если предполагаются продажи препарата в странах по определению ICH 3–4 климатических зон. Акцентирование внимания на самом раннем этапе на данном вопросе позволит предусмотреть использование соответствующих упаковочных материалов при фасовке препарата [44].

Терапевтические аспекты применения вспомогательных веществ

В настоящее время разработка лекарственных препаратов осуществляется с учетом биофармацевтической системы классификации, в основе которой изучение 2 важных свойств действующего вещества — растворимость (биофармацевтическая) и степень проникновения через биологические мембраны. Согласно современной концепции все действующие вещества разделены на 4 класса [45, 46].

Степень высвобождения лекарственного вещества из оральных твердых готовых лекарственных средств определяется скоростью растворения препарата, что является функцией растворимости в воде и размера частиц. Препараты класса II и IV обладают слабой растворимостью и соответственно полностью не растворяются и, следовательно, при прохождении через ЖКТ в организм попадает не вся высвободившаяся часть дозы принятого препарата. Вспомогательные вещества можно использовать для манипулирования растворимостью лекарственного препарата с помощью различных механизмов — от изменения pH в среде, окружающей лекарственные частицы, до воздействия на физическое состояние молекул лекарственного вещества соединенных друг с другом с целью содействия увлажнению интестинальной жидкостью и увеличения растворимости с помощью эмульгирующего эффекта. Одним из путей решения является использование поверхностно активных веществ (ПАВ), например, твина-80, желчных кислот, которые называются *солубилизаторами*. Солубилизация — процесс самопроизвольного перехода не растворимого в воде вещества в водный раствор ПАВ. Применение солубилизаторов позволяет производить лекарственные формы с нерастворимыми лекарственными веществами [47].

С целью увеличения растворимости трудно растворимых или нерастворимых лекарственных веществ применяются также системы доставки препаратов на

основе липидов. С этой целью проводится изучение физико-химических свойств новых фармацевтических разработок в физиологических условиях желудочно-кишечного тракта. Повышение биодоступности липофильных препаратов с низкой растворимостью при использовании основанных на липидах системах доставки реализуется главным образом за счет значительного увеличения абсорбции [48, 49].

Слабая проницаемость лекарственного вещества может быть обусловлена наличием заряженных функциональных групп и высокой молекулярной массой. Увеличения проницаемости можно достичь с помощью вспомогательных веществ, образующих комплекс с лекарственным веществом. Данные комплексы способны более эффективно индуцировать эндоцитоз.

Отдельно хотелось бы сделать акцент на параметре высвобождения активного вещества. Существуют несколько руководств, в которых подробно описаны *in vitro* и *in vivo* корреляции для форм как немедленного, так и продленного высвобождения, с подробным описанием профиля высвобождения эталонного препарата. Вне зависимости от качественного и количественного состава вспомогательных веществ в препарате решающим является именно показатель высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Именно по нему определяется успешность разработки препарата. В настоящий момент среди препаратов можно выделить “биовейверы” (англ. biowaiver), анализ показателей кинетики растворения которых позволяет не проводить для регистрации дорогостоящего и длительного исследования биоэквивалентности.

Один из инновационных путей воздействия на фармакокинетические процессы всасывания распределения и выведения — это путь влияния на транспортеры лекарственных средств [50]. В настоящий момент наиболее известным транспортером является гликопротеин-P — продукт гена MDR1 — АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств [51]. В литературе описаны вещества — альфа-токоферол и PEG 1000 сукцинат, способные ингибировать гликопротеин-P и проявлять биофармацевтическое действие выражающееся в подавлении обратного выброса препаратов-субстратов в просвет кишечника [52].

Таким образом, обсуждаемые аспекты позволяют сформулировать вывод о необходимости комплексного подхода к оценке роли вспомогательных веществ:

– применение вспомогательных веществ в составе лекарственных средств должно быть функционально обоснованным;

– необходим строгий индивидуальный подбор вспомогательных веществ для отдельных групп активных субстанций и контроль качества при фармацевтической разработке;

– вспомогательные вещества могут оказывать влияние на терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата и делают вопросы их

дальнейшего изучения одними из наиболее актуальных в современной биофармации.

ЛИТЕРАТУРА

1. L. D. Edwards, A. J. Fletcher, A. W. Fox, P. D. Stonier, *Principles and practice of pharmaceutical medicine*, John Wiley & Sons Ltd. (eds.), The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England (2007).
2. *Drug and Biological Development From Molecule to Product and Beyond*, R. P. Evens (ed.), Springer Science + Business Media, LLC (2007).
3. Федеральный закон № 86-ФЗ “О лекарственных средствах” от 22.06.1998 г.
4. Письмо руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Хабриева Р. У. “О контроле качества вспомогательных веществ” № 01И-343 / 05.
5. *The US Pharmacopeia*, 28th rev., NF 23, USP Convention, Rockville, MD (2005).
6. I. I. Webster’s, *New College Dictionary*, Houghton Mifflin Company, Boston, Massachusetts (1995), p. 39.
7. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).
8. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).
9. US Department of Health and Human Services. Inactive Ingredient Guide. Food and Drug Administration (2005).
10. T. Sam, *Drug Info J.*, **34**, 875 – 894 (2000).
11. В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова, *Промышленная технология лекарств*, в 2 т., Т. 2, МТК-книга, (1999).
12. И. А. Муравьев, *Технология лекарств*, Медицина, Москва (1980), Т. 1 – 2
13. S. S. Rowlands, *Drug Info J.*, **35**, 993 – 1001 (2001).
14. А. В. Титова, А. П. Арзамасцев, А. И. Лутцева, Н. В. Триус, *Тез. докл. XII Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”*, Москва (2005), сс. 36 – 37.
15. E. R. Montgomery and W. Manu-Tawiah, *Am. Pharm. Rev.*, **34** – 39 (2004).
16. M. Erickson, *Am. Pharm. Rev.*, **88** – 94 (2005).
17. R. E. Osterberg, N. A. See, *Int. J. Tox.*, **22**, 377 (2003).
18. N. Tsuchiya, S. Matsushima, N. Takasu, et al., *Tox. Path.*, **32**, 408 – 412 (2004).
19. P. J. Crowley, L. G. Martini, in: J. Swarbrick, J. C. Boylan (eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, Inc., New York (2002).
20. G. Pifferi, P. Restani, *Farmaco*, **58**, 541 – 550 (2003).
21. А. В. Титова, *Автореф. дис. докт. фарм. наук*, Москва (2006).
22. Ю. А. Егошина, Л. А. Поцелуева, Т. Н. Галиуллина, *Вспомогательные вещества в таблеточном производстве*, КГМУ, Казань (2003).
23. В. Н. Большаков, *Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм*, Ленинград (1991).
24. D. C. Washington, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain (1986).
25. M. E. Johnsson and M. Nicklasson, *J. Pharm. Pharmacol.*, **54**, 38 – 54 (1986).
26. A. Katdare and M. V. Chaubal, *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, Informa Healthcare USA (2006).
27. L. Ochoa, M. Igartua, R. Ma, et al., *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **8**(2), 132 – 140 (2005).
28. T. Allen and P. Cullis, *Science*, **303**, 1818 – 1822 (2004).
29. G. Vansavage and C. T. Rhodes, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**, 93 – 118 (1995).

30. M. Kumar and N. Kumar, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **27**, 1 – 30 (2001).
31. Y. W. Chien, in: J. Swarbrick and J. C. Boyland (eds.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Dekker Inc., New York (1990), pp. 281 – 313.
32. V. Kumar and G. S. Banker, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, № 19, 1 – 31 (1993).
33. G. A. Agyilirah and G. S. Banker, in: *Polymers for Controlled Drug Delivery*, P. J. Tarcha (ed.), CRC Press, Boca Raton, FL (1991), pp. 39 – 66.
34. G. Van Savage and C. T. Rhodes, *Drug Dev. Industr. Pharm.*, **21**(1), 93 (1995).
35. J. E. Hogan, G. Cole, in: *Pharmaceutical Coating Technology*, J. Hogan and M. E. Aulton (eds.), Taylor and Francis, London (1995).
36. N. W. Fish and J. R. Bloor, *Expert Opin. Ther. Patents*, **9**, 1515 (1999).
37. A. W. Basit, *Pharm. Technol. Eur.*, **12**(2), 30 (2000).
38. D. C. Monkhouse and J. L. Lach, *Can. J. Pharm. Sci.*, **7**(2), 29 – 46 (1972).
39. M. C. Gohel, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **8**(1), 76 – 93 (2005).
40. M. J. Tobyn, G. P. McCarthy, J. N. Staniforth, S. Edge, *Int. J. Pharm.*, **169**, 183 – 194 (1998).
41. J. K. Guillory, C. H. Soon, J. L. Lach, *J. Pharm. Sci.*, **58**(3), 301 – 308 (1969).
42. D. F. Steele, S. Edge, M. J. Tobyn, et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **29**(4), 475 – 487 (2003).
43. S. M. Blaug, W.-T. Huang, *J. Pharm. Sci.*, **62**(4), 652 – 655 (1973).
44. C. Ahlneck, G. Zografí, *Int. J. Pharm.*, **62**, 87 – 95 (1990).
45. Waiver of *in vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Guidance for Industry, CDER / FDA (2000).
46. R. Löbenberg, G. L. Amidon, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **50**, 5 – 12 (2000).
47. D. G. Fatouros, D. M. Karpf, F. S. Nielsen, and A. Mullertz, *Ther. Clin. Risk Manag.*, **3**(4), 591 – 604 (2007).
48. C. J. Porter, C. W. Pouton, J. F. Cuine, W. N. Charman, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**(6), 673 – 691 (2008).
49. B. J. Boyd, S. M. Khoo, D. V. Whittaker, et al., *Int. J. Pharm.*, **340**(1 – 2), 52 – 60 (2007).
50. A. H. Dantzig, D. P. de Alwis, and M. Burgess, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **55**, 133 – 150 (2003).
51. В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины*, Геотар-Медиа, Москва (2007).
52. J. M. Dintaman and J. A. Silverman, *Pharm. Res.*, **16**, 1550 – 1556 (1999).

Поступила 07.10.08

THE ROLE OF AUXILIARY COMPONENTS IN ENSURING PHARMACEUTICAL AND THERAPEUTIC PROPERTIES OF DRUGS (A REVIEW)

G. N. Aleeva, M. V. Zhuravleva, and R. Kh. Khafiz'yanova

Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The review covers some issues related to the role of auxiliary components of pharmaceutical preparations. It is emphasized that these components must be studied in many respects before the development of a new pharmaceutical product, including the compliance with the production standards, their influence on the physical, pharmacological, and microbiological characteristics of the final product; the impact on the therapeutic efficacy and safety of a parent drug (i.e., the drug release, bioavailability, etc.). The aspects studied in this article lead to a conclusion that a complex approach is required for the correct assessment of the role of auxiliary components in ensuring the pharmaceutical and therapeutic properties of drugs.

Key words: Medicinal preparation, auxiliary components, safety, toxicity, biopharmaceutical classification system, biowaiver.