

К.О. Зупанець, д. фарм. н., професор; К.Л. Ратушна*, к. фарм. н.,
* кафедра клінічної фармакології і клінічної фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків

Сталість та відтворюваність якості фітопрепаратів як сучасне досягнення концепції фітонірингу

Якість лікарських засобів (ЛЗ) є одним з ключових питань у системі охорони здоров'я. Забезпечення якості ЛЗ має поширюватися значно за межі їхнього виробництва та сприйматися як всебічна концепція, що охоплює увесь життєвий цикл ЛЗ від створення молекули до застосування конкретним пацієнтом. Враховуючи те, що діючою речовиною фітопрепаратів є рослинний екстракт, який, на відміну від синтетичних молекул, є складною сумішшю різних компонентів рослинного походження, проблема належної якості ЛЗ рослинного походження набуває особливого значення. У статті розглянуто та проаналізовано дослідження концепції якості фітонірингового препарату, метою якого є огляд ключових проблем, засад та аспектів якості ЛЗ рослинного походження й узагальнення передових підходів до забезпечення їхньої якості на прикладі фітонірингового препарату **Бронхипрет®** для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Сталість і відтворюваність якості фітопрепаратів є однією з найскладніших і найважливіших проблем, вирішення якої потребує впровадження цілої системи контролю численних факторів та процесів. Як відомо, ефективність рослинного ЛЗ зумовлена достатнім і стабільним вмістом ключових біологічно активних речовин (БАР), отриманих із лікарських рослин, що відповідають за їх фармакологічні ефекти й лікарську цінність. Відомо, що більша частина рослинної лікарської сировини для фармацевтичної промисловості збирається саме у дикій природі. З урахуванням колосального біохімічного поліморфізму різних сортів лікарських рослин і варіабельності умов їх росту, досягнати біохімічної сталості сировини, здобутої з дикої природи і, відповідно, кінцевих екстрактів, — неможливо. Це означає, що різні партії сировини будуть мати значні коливання за вмістом БАР залежно від постачальника і року збору. Відповідно, гарантувати стабільні і достатні фармакологічні ефекти ЛЗ із такої сировини проблематично.

Концепція фітонірингу (англ. phyto — рослина, engineering — розробка, технологія) створює засади системи якості, в якій стандартизація рослинної сировини та виробничих процесів посідає центральне місце. Для досягнення біохімічної сталості сировини і забезпечення цього критерію якості фітопрепарату та дотримання концепції фітонірингу компанія «Біонорика СЕ» приділяє увагу **обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини та використаву виключно культивовані у спеціальних стандартизованих умовах власні сорти лікарських рослин із оптимальним та стабільним вмістом ключових БАР, що зумовлюють фармакологічні ефекти.** Це має критичне значення для забезпечення необхідного фітохімічного складу кінцевих екстрактів (рис. 1).

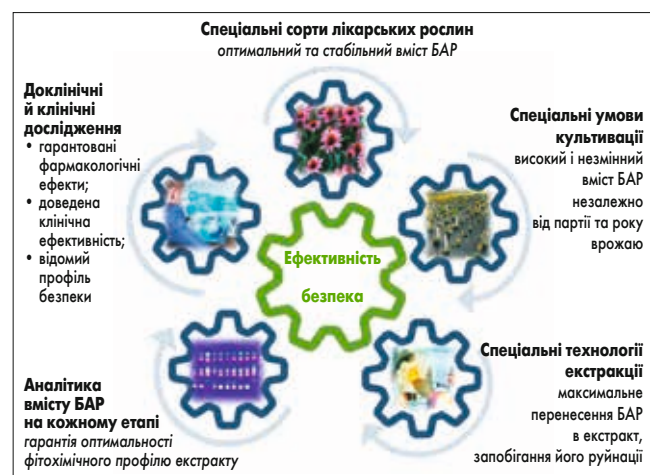


Рис. 1. Складові елементи фітонірингу, що забезпечують якість ЛЗ

Крім цього, якість фітонірингового препарату забезпечується чіткою відповідністю настанові GACP, стандартизованими процесами виробництва відповідно до GMP із використанням спеціальних запатентованих інноваційних технологій, які забезпечують ефективну екстракцію ключових БАР та запобігання їх руйнації. Інноваційні процедури аналізу багатокомпонентних екстрактів забезпечують чіткий контроль якості

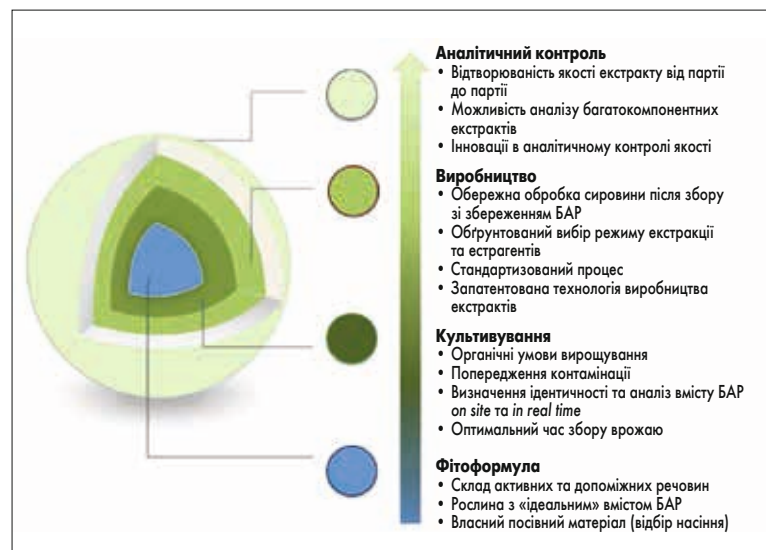


Рис. 2. Модель формування якості фітонірингового препарату — «сфера якості»

на кожному етапі виробництва, гарантуючи досягнення необхідного фітохімічного профілю та відповідність екстрактів і готових лікарських форм усім вимогам. Комплекс таких підходів формує систему якості, яка дозволяє створювати фітонірингові препарати з необхідним і незмінним вмістом ключових БАР незалежно від партії і року збору врожаю. Це стає запорукою прояву терапевтичної цінності рослин у кожній дозі фітонірингового препарату, отриманій пацієнтом. (рис. 2).

Філософія фітонірингу підкреслює важливість якості, заснованої на даних, що повинні ґрунтуватися на достатній доказовій базі ефективності та безпеки фітопрепаратів. Кожен фармакологічний ефект ЛЗ **Бронхипрет®** було доведено у доклінічних дослідженнях на моделях *in vitro* та *in vivo*. Клінічну ефективність спеціальних екстрактів — BNO 1201 (рідкий екстракт трави чебрецю та листя плюща — активна речовина ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу); BNO 1205 (сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту у складі ЛЗ **Бронхипрет®** у формі таблеток) — було доведено на найвищому рівні (Kemmerich та співавт.; сила наукового доказу 1В). У цих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях **Бронхипрет®** продемонстрував перевагу над плацебо в усуненні симптомів бронхіту вже на 4-ту добу. Примітно, що у зазначених дослідженнях як для ЛЗ **Бронхипрет®** у формі таблеток, так і у формі сиропу зареєстровано зменшення частоти нападів кашлю на 50% від вихідного рівня двома днями раніше порівняно з плацебо. Частка пацієнтів, що не відповіли на лікування на 10-ту добу, у групі прийому ЛЗ **Бронхипрет®** була в 3,5 рази менше, ніж у групі плацебо.

В іншому проспективному постмаркетинговому обсерваційному дослідженні за участю 1234 дітей і підлітків (віком 2-17 років) вивчена терапевтична ефективність ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу в лікуванні гострого бронхіту і продуктивного кашлю, що оцінюється за шкалою Bronchitis Severity Score (BSS) як ≥ 5 балів. Лікування ЛЗ **Бронхипрет®** сприяло зменшенню тяжкості симптомів бронхіту за шкалою BSS вже на 4-ту добу на 50%.

Вагомі докази клінічної ефективності зумовили те, що **Бронхипрет®** вже тричі було внесено в Німеччині до національних настанов з лікування кашлю і бронхіту з високим рівнем рекомендації. При цьому в німецьких і польських настановах зазначено, що наукові докази щодо цього ЛЗ не можуть бути екстраповані на інші екстракти від сторонніх виробників на основі тих саме ботанічних видів лікарських рослин, оскільки на фітохімічний склад впливає як походження сировини, так і сукупність виробничих процесів.

Комбінація екстрактів коренів первоцвіту і трави чебрецю описана в Європейській монографії ЕМА, а самі рослини (листя плюща, трава чебрецю, корені первоцвіту) традиційно входять до національних переліків лікарських рослин у фармакопей багатьох країн Європи.

Наступним важливим аспектом якості ЛЗ є безпека його використання. Особливе значення безпеки набуває при використанні у дітей. Відомо, що профіль безпеки рослинного препарату у формі сиропу (традиційно дитяча лікарська форма) визначається профілем переносимості як активного фармакологічного інгредієнта, так і властивостями допоміжних речовин, що

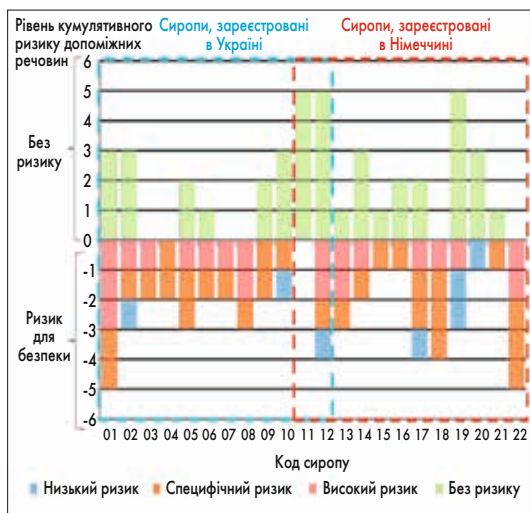


Рис. 3. Кумулятивний ризик допоміжних речовин, що містяться в сиропі від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та Україні (n=22)

додаються до складу готового ЛЗ для забезпечення його збереження та біодоступності при пероральному застосуванні, а також для надання йому додаткових споживчих якостей.

Через значний вплив допоміжних речовин на профіль безпеки рослинних сиропів нами було проаналізовано 22 найбільш популярних ЛЗ рослинного походження у формі сиропу на фармацевтичних ринках Німеччини та України на вміст допоміжних речовин, як-то підсолоджувачі, загусники, стабілізатори, антиоксиданти, консерванти. Кожен допоміжний компонент у складі сиропів було класифіковано з точки зору потенційної небезпеки за визначеннями: «не чинить ризику», «малий ризик», «специфічний ризик», «сильний ризик». Кумулятивний ризик найбільш популярних сиропів відображено на кольоровій діаграмі (рис. 3).

Майже усі досліджувані сиропи від кашлю містять від 1 до 5 допоміжних речовин, що були віднесені до категорій великого або специфічного ризику. Один продукт містить компонент малого ризику і лише 1 сироп (**Бронхипрет®**) не має компонентів, які потенційно здатні чинити кумулятивні ризики. Такий профіль безпеки підтверджує, що цьому аспекту якості приділялася особлива увага ще на етапі розробки ЛЗ. Наведені показники якості ЛЗ **Бронхипрет®** співставні з даними клінічних досліджень та багаторічного фармацевтичного нагляду.

Важливо, що при клінічних дослідженнях у 96,5% випадків переносимість лікування ЛЗ **Бронхипрет®** оцінена як добра/дуже добра, а частота побічних ефектів, які усі були незначними, становила 0,2% випадків. Жодних тяжких або серйозних побічних реакцій не зареєстровано. Незважаючи на наявність у складі активного фармацевтичного інгредієнта ЛЗ **Бронхипрет®** у формі сиропу компонентів одразу двох лікарських рослин, частота побічних реакцій при його застосуванні у дітей є порівнянною з монокомпонентними сиропами плюща і значно менша, ніж при використанні синтетичних секретолітиків групи ацетилцистеїну.

Таким чином, концепція фітонірингу, розроблена компанією «Біонорика СЕ», дає ґрунтовну методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу ЛЗ і відтворюваності якості екстрактів від партії до серії партій, з року в рік. Разом із ґрунтовною базою доклінічних і клінічних досліджень все це є безумовною конкурентною перевагою фітонірингового ЛЗ **Бронхипрет®** перед іншими фітопрепаратами.

Bionorica®

Кашель? Бронхіт?
Бронхипрет®

- полегшує відкашлювання¹
- усуває запалення²
- зменшує напади кашлю³



Бронхипрет® сироп Р.Л. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 № 192. **Бронхипрет® розчин** Р.Л. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824. Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утрудненням надихання та кашлем. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у подібних випадках підвищена чутливість шкіри, шлункової розлади та алергічні реакції.
1. Нові дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стор. 23-26. Ізміни та інші співатори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дудик), «Сучасна педіатрія» № 2 (42) / 2012.
2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Залучення захворілих», Реттсбург, 1998 р.
3. Нові дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стор. 23-26. Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Книжний Затон, 9, тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розповсюдження спеціалізованих видань, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.