

ДОСЛІДЖЕННЯ СУМІСНОСТІ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ЯК ЧАСТИНА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Алмакаєва Л. Г., Бєгунова Н. В., Доля В. Г., Науменок Л. Г., Алмакаєв М. С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Інформація, одержана при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки (ФР), має слугувати основою для управління ризиками для якості. Важливо визнати, що якість не може бути перевірена в препаратах; тобто, якість має бути закладена при розробці.

Планування і проведення досліджень з фармацевтичної розробки починається з вибору діючих речовин (ДР), заснованому на експериментальних та наукових літературних даних. Потім проводять дослідження можливих взаємодій ДР і допоміжних речовин в запропонованій лікарській формі (ЛФ), як на стадії виробництва, так і в процесі зберігання протягом терміну придатності лікарського препарату (ЛП). У випадку з комбінованими ЛП необхідно досліджувати взаємодію ДР один з одним (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)). Ці ж дослідження наводять в складі матеріалів модуля 3 «Якість» реєстраційного досьє в форматі CTD (п. 3.2.P.2.1.1 Діючі речовини).

Отже, при створенні нової парентеральної ЛФ, яка представляє собою розчин кількох ДР, тобто є комбінованим препаратом, крім раціональності з медичної точки зору, що включає в себе фармакологічну сумісність активних компонентів лікарської комбінації, нами була розглянута їх фізико-хімічна сумісність в складі ЛП.

До складу розроблюваного ЛП входять неорганічні солі (хлориди, сульфат) лужних і лужноземельних металів (натрію, калію і магнію), органічні солі – сіль двоосновної кислоти (бурштинової) з гідрофільною позитивно зарядженою амінокислотою (аргінін) або з органічним амінопротонним акцептором (триметамол). Сіль неорганічного катіону магнію можливо використовувати також з органічними аніонами – гідрофільною негативно зарядженою амінокислотою (глутамінова кислота) або з двоосновною кислотою бурштиновою.

Теоретичний аналіз фізико-хімічних властивостей ДР та інгредієнтів для отримання деяких з них в розчині дає змогу прогнозувати можливість їх спільної присутності в складі препарату. Але для кожного конкретного випадку, для кожної ФР необхідно оцінити сумісність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) також експериментально.

Існує багато способів для вивчення сумісності діючих речовин в ЛФ для ін'єкцій. Один з них - приготування бінарних сумішей АФІ, які піддають дії різних факторів (нагрівання, рН, дія окислювача, відновлювача). Однак, проведення досліджень всіх можливих бінарних сумішей для даного ЛП недоцільно, так як в комбінованій 4-компонентній ЛФ формі взаємодії можуть бути набагато варіабельніші. Тому нами були проаналізовані вірогідні взаємодії між компонентами розчину з ціллю визначення ймовірних несумісностей або ризиків для стабільності розчину. Дослідження рівню рН, оптимального для кожного компоненту, дало змогу прогнозувати стабільність цих речовин в розчині нової комбінованої ЛФ за умови підтримки слаболужного рН (в межах нормальних значень рН крові), переважно близько 7,4.

Експериментальне підтвердження сумісності компонентів розчину було отримано при розробці способу отримання ЛЗ, виборі технологічних прийомів отримання ЛФ (тобто стерильного розчину препарату для інфузій в пляшках), та на основі результатів спостережень за стабільністю та якістю зразків. На цьому етапі фармацевтична розробка відповідає передбачуваний науковій цілі – дослідженню та аналізу можливих механізмів поведінки і деструкції діючих та допоміжних речовин в розчині нового інфузійного лікарського засобу при сумісній присутності. Сумісність АФІ у розчині проаналізована теоретично і підтверджена експериментально.