

ОЦЕНКА РИСКА НЕСТАБИЛЬНОСТИ ДЛЯ РАСТВОРА, СОДЕРЖАЩЕГО ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА С РАЗНЫМ УРОВНЕМ рН

Алмакаев М. С., Стрельников Л. С., Безунова Н. В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Управление рисками (risk management) для качества подразумевает осуществление ряда мероприятий, применение методик и правил для оценки возможных рисков с целью определения их значимости, разработки и использования мер для их снижения и контроля в течение жизненного цикла препарата. Системный подход к управлению рисками для качества в рамках фармацевтической системы качества и управления качеством в фармацевтической промышленности предполагает ряд этапов, среди которых первым является общая оценка риска. Общая оценка риска заключается в идентификации опасности, анализе и оценке рисков, связанных с этой опасностью, и проводится в ходе фармацевтической разработки (ФР) во время начальных научно-исследовательских работ. Следующим этапом является принятие решения по снижению и/или принятию риска, другими словами – контроль риска. Целью контроля риска является снижение риска до приемлемого уровня. Для контроля риска необходимо решить следующие вопросы: не превышает ли риск приемлемый уровень, какие меры или мероприятия необходимы для снижения или устранения риска и недопущения возникновения новых рисков, обусловленных контролируемым риском.

Нами ведется ФР с целью создания комбинированного лекарственного препарата (ЛП) в виде парентеральной ЛФ для терапии заболеваний периферической нервной системы. Действующими веществами (ДВ) разрабатываемого препарата являются пиримидиновый нуклеотид в виде соли (ПН) и три витамина группы В. Оценка риска для качества ЛП в начальном периоде ФР включала изучение физико-химических свойств ДВ и теоретический анализ возможных их взаимодействий или последствий совместного присутствия в растворе.

Один из аспектов, определяющих стабильность веществ в растворе, является уровень рН среды. Анализ физико-химических характеристик ДВ показал, что соль пиримидинового нуклеотида является неорганической солью органической кислоты, рН 1 % раствора в интервале 7,0 – 8,5. Витамины относятся к разным классам химических соединений. Один - соль органического основания и неорганической кислоты, рН раствора находится в интервале 2,5 – 3,5. Второй - органический спирт, рН раствора 9,0-10,5. Однако, есть данные, что он стабилен и в слабокислых растворах. Третий витамин группы В имеет очень сложную структуру, но в литературных источниках есть данные, свидетельствующие об его устойчивости в растворах с рН 3-8. Таким образом, в растворе предполагается совместное присутствие и щелочных и кислых ДВ, в достаточно сильно разнящихся концентрациях. Так, ДВ щелочной природы в состав входят в концентрациях от 0,3 % до 10 %, а кислой природы – 5,0 %.

Для оценки риска нестабильности была изучена устойчивость к деструкции щелочных ДВ при нейтральных и кислых значениях рН, и для кислых ДВ – в нейтральной и щелочной среде. Установлено, что при сильно кислых значениях рН проходит гидролиз соли ПН, однако в слабокислых средах (рН 5,0) возможно ее устойчивое существование. Установлено также, что для предотвращения появления примесей витамина наиболее кислой природы приемлемый уровень рН в растворе должен быть не выше 4,8. Исследования бинарной смеси соли ПН и этого витамина, как одной из наиболее критических, показало, что при интервале рН 4,0-4,8, возможно устойчивое ее существование. Дальнейшие исследования всего комплекса ДВ при совместном присутствии позволило принять решение по принятию риска и разработке мер по его снижению - подбору буферных систем, стабилизаторов, соблюдению определенного температурного режима приготовления и хранения.