

## РОЗРОБКА СКЛАДУ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОПАТІЙ

Алмакаєв М.С., Двінських Н.В.

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна  
Науково-дослідна лабораторія парентеральних та оральних рідких лікарських засобів  
parenteral@gmail.com*

В реалізації спрямованої нейротропної терапії в даний час на першому плані актуальним є застосування комбінованих лікарських засобів, що містять компоненти, які впливають на різні ланки патогенезу синдромів діабетичної та алкогольної периферичних нейропатій і взаємодоповнюють один одного в фармакодинамічному і клінічному плані.

До основних переваг комбінованих препаратів слід віднести:

- можливість застосування доведених стандартних ефективних поєднань біологічно активних речовин в межах однієї лікарської форми (спрощення процедури вибору лікувального засобу для практичного лікаря);
- скорочення вимушеної поліпрагмазії при збереженні або підвищенні ефективності лікування;
- поліпшення комплайєнса (зручність застосування для хворого і лікаря);
- підвищення доступності лікування, яке залежить від вартості препаратів.

Але одночасно з переліченими фармакологічними та соціальними перевагами ідея створення комбінованих препаратів не завжди може бути доведена до створення, виробництва та застосування нових багатокомпонентних ліків з огляду на фізико-хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які складають лікувальну комбінацію.

Так, за пропозицією фармакологів доцільним є створення багатокомпонентного лікарського засобу (ЛЗ) для комплексної фармакотерапії поразок нервів, до складу якого були б введені піримідинові нуклеотиди, вітамін В<sub>6</sub>, кислота ліпоева та магнію лактат. Така комбінація лікарських субстанцій дозволить створити ефективний засіб для лікування нейропатій різноспрямованої дії, що є метою наших досліджень.

Піримідинові нуклеотиди уридин та цитидин є метаболітами організму, які грають ключову роль в молекулярних метаболічних процесах. Екзогенне заповнення цих речовин сприяє відновленню порушених функцій нейронів, відбувається нормалізація порушеного метаболізму і прискорення регенерації, що чітко корелює з регресом клінічної симптоматики [1]. Ці нуклеотиди, а також їх динатрієві солі в якості АФІ вважаються нешкідливими. Терапія такими препаратами дуже добре переноситься і практично не супроводжується небажаними побічними реакціями.

Важливе місце в нейротропній терапії, а також в терапії діабетичних та алкогольних ускладнень займають вітаміни групи В або нейротропні вітаміни [1], які беруть участь в процесах аксонального транспорту нейронів, передачі нервових імпульсів по рухових і чутливих волокнах. Найчастіше призначають вітамін В<sub>6</sub> – піридоксину гідрохлорид, який ще й необхідний для вуглеводного, жирового обмінів і синтезу гемоглобіну, має ліпотропну активність.

Ліпоева кислота за характером біохімічної дії близька до вітамінів групи В, її вважають вітаміноїдом. Організм людини здатний її виробляти, однак цей синтез здійснюється в незначних кількостях, а дефіцит призводить до розвитку ацидозу. Її вважають «універсальним антиоксидантом», який сприяє ефективній репарації молекул ДНК після пошкодження в результаті окисного стресу [2]. Ця кислота надає гепатозахисну дію і служить детоксикуючим агентом при отруєнні солями важких металів, лікарськими препаратами та іншими токсичними агентами. У медичній літературі є велика кількість публікацій, де доведено

ефективність її застосування для лікування інсулінорезистентних форм цукрового діабету як засобу, який надає цукрознижувальну дію на периферичному рівні. Однак найбільші позитивні результати відзначені при використанні її в якості засобу для запобігання діабетичної периферичної нейропатії. При цьому спостерігається відновлення больової, температурної, вібраційної і тактильної чутливості, зменшення болю, парестезій, площі і глибини трофічних виразок, покращується загальний стан хворого [2].

Відомо, що превентивне призначення препаратів магнію запобігає розвитку діабетичної стопи, полінейропатії, діабетичної катаракти, нефропатії і т.д. При зловживанні алкоголем дефіцит магнію грає важливу роль в розвитку психосоматичного симптомокомплексу, міопатії, нейропатій, аритмій і абстинентного синдрому. Для поповнення організму магнієм до комбінації введено його сіль – лактат, тому що саме така форма забезпечує хорошу засвоюваність магнію, яка ще покращується в присутності вітаміну В<sub>6</sub> [3].

Отже, раціональність з медичної точки зору не викликає сумніву. Але при створенні нового ЛЗ була також розглянута фізико-хімічна їх сумісність в складі ЛФ. Для цього насамперед проаналізовано фізичні, хімічні та фармако-технологічні властивості вихідних АФІ – династрієвих солей уридин-5-монофосфату і цитидин-5-монофосфату, піридоксину гідрохлориду, ліпоєвої кислоти, магнію лактату дигідрату, а також проаналізована теоретично та досліджена експериментально їх сумісність в складі ЛЗ для орального застосування. Вивчення сумісності АФІ проводили в два етапи – визначення домішок розкладання і взаємодії для водорозчинних субстанцій (метод ВЕРХ) і для не розчинної у воді субстанції ліпоєвої кислоти (метод ТШХ). В результаті досліджень встановлено, що АФІ взаємодії між собою не мають, утворюються домішки цитидину і уридину, пов'язані тільки з факторами впливу (температура).

Вивчено фармако-технологічні властивості АФІ та їх суміші. Виходячи з аналізу процентного співвідношення кількостей діючих речовин, встановлено, по-перше, що технологічні властивості суміші АФІ в терапевтичних концентраціях будуть, в основному, обумовлені властивостями магнію лактату (більше 70% від загальної кількості АФІ). По-друге, із-за великої різниці в кількостях АФІ (від 0,36% до 71,45%), для більш рівномірного розподілу речовини малих кількостей їх доцільно вводити в суміш у вигляді розчину. В результаті визначення фармако-технологічних властивостей окремих АФІ виявлено, що найоптимальніші властивості густини і сипучості має магнію лактат, що може дозволити отримати хорошу технологічну масу при змішуванні його з порошками з незадовільними характеристиками (ліпоєва кислота). Але модельна суміш АФІ мала незадовільні об'ємні характеристики (недостатньо високу густину і середню сипучість). Тому як найбільш прийнятна оральна лікарська форма була вибрана капсульована. Суміш АФІ займала 102 % об'єму капсули 00, тому для зменшення об'єму капсульної маси був використаний метод вологої грануляції, та до складу капсульної маси були введені допоміжні речовини, що поліпшують рухливість маси, розподіл АФІ в масі та перешкоджають злежуванню.

Зразки комбінованого ЛЗ в капсулах з обраним складом, мають оптимальні характеристики фармако-технологічних тестів, відповідають вимогам по вивільненню АФІ в умовах тесту «Розчинення». Показники якості відповідають вимогам МКЯ і забезпечують стабільність препарату «Нейронуклеос» протягом усього терміну зберігання.

### Список літератури

1. Ziegler D. // Diabet. Metab. Rev. — 2003. — Vol. 10. — P.339–383.
2. Arivazhagan P., Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats // Pharmacol. Res. – 2000. – V.42, N 3. – P.223-226.
3. Городецкий В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. – М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.