

ВИКОРИСТАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У ТЕХНОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ ТА МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ковалевська І.В., Рубан О.А., Кутова О.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра заводської технології ліків

inga.kovalevska@gmail.com

Для дослідження продуктів взаємодії активних речовин з носіями використовують цілу низку фізико-хімічних методів. Основними методами ідентифікації твердих дисперсій є: термоаналітичні (дериватографія, диференційна сканувальна калориметрія (ДСК), диференційний термічний аналіз (ДТА) і т.п.; спектральні (ІЧ-спектроскопія, УФ-спектроскопія, метод ядерно-магнітного резонансу (ЯМР)); хроматографічні (тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ)); мікроскопічні, рентгенографічні. Зустрічаються й інші методи дослідження ТД: турбідиметричне титрування, віскозиметрія, потенціометрія, метод елементного аналізу тощо.

Використання термометодів дослідження засновано на тому, що термічна деструкція молекули АФІ, включеної у комплекс, відбувається тільки після або під час термічної деструкції носія. Основним критерієм утворення комплексу є відсутність термічних ефектів, характерних для індивідуальних речовин.

ІЧ-спектроскопія дозволяє зробити припущення про наявність водневого зв'язку між АФІ і носієм в отриманій ТД на підставі зсувів характерних смуг ІЧ-спектрів комплексів. ЯМР-спектроскопія дозволяє досліджувати ТД як у розчині, так і у твердому стані й установити характер взаємодії та структуру ТД із визначенням молекулярної рухливості для вуглецевих атомів речовин, що аналізуються, які свідчать про наявність взаємодії між АФІ та носієм, а також визначити стехіометричне співвідношення компонентів комплексу і розрахувати константи їх стабільності. Рентгеноструктурний метод аналізу на сьогодні є одним з ефективних методів ідентифікації ТД. Дифрактограми речовин, що досліджуються, складаються з набору дифракційних максимумів, число, інтенсивність і кутове розташування яких є суворо індивідуальним для кожної кристалічної речовини. Підтвердження утворення ТД досягається порівнянням дифрактограм досліджуваних речовин, ТД. Мікрорентгенографічний метод дозволяє візуально вивчити кристалографічну картину АФІ, носія та їх ТД, на підставі якої також можна зробити припущення про форму існування активної речовини у твердій дисперсії та про характер досліджуваної системи. Інколи точні результати при визначенні складу ТД і стехіометричного співвідношення компонентів дає метод мікроелементного аналізу. Для визначення біофармацевтичних характеристик отриманих дисперсій застосовуються такі методи: тест «Розчинення» згідно з методикою ДФУ або його модифікаціями, якщо об'єкти, що досліджуються, є порошками або в'язкими масами; діаліз крізь напівпроникну мембрану; ступінь набрякання носія. Для оцінки *in vivo* використовуються біологічні, мікробіологічні методи або моделювання із застосуванням сучасного програмного забезпечення.

На сьогодні не існує фармакопейних вимог до визначення якості отриманих дисперсій. І це пов'язано передусім з різноманітністю самих ТД, метою їх використання, галузями, в яких вони застосовуються. Тому доречно припустити, що показники якості ТД можна оцінювати відповідно до мети їх застосування.

Серед найбільш важливих напрямків, за якими може проводитися стандартизація ТД, можна виділити: опис зовнішнього вигляду дисперсії; розчинність ТД у воді та / або органічних розчинниках; розчинність та / або вивільнення АФІ з дисперсії; температура плавлення,

pH, сторонні домішки, хімічний склад, ступінь кристалічності; фармакокінетичні показники; стабільність АФІ і збереження його фармакологічної активності при зберіганні та / або застосуванні ТД; відсутність небажаної побічної дії ТД на організм, токсичних ефектів, подразливого впливу на слизові оболонки тощо; здатність дисперсії саморуйнуватися в умовах організму без утворення токсичних продуктів; термостійкість, термопластичність, фармакологічна та фізіологічна компліментарність; втрата в масі при висушуванні; відсутність залишку органічних розчинників; мікробіологічна чистота; кількісне визначення (АФІ у ТД). ТД можуть бути готовим або проміжним продуктом і безпосередньо входити до складу готових препаратів. При цьому дисперсії повинні мати показники якості, що визначені для певної ЛФ.

Створення ефективних лікарських препаратів вимагає застосування великого кола допоміжних речовин. Жоден фармацевтичний фактор не має настільки значного і складного впливу на дію препарату, як допоміжні речовини. Ці сполуки можуть значною мірою впливати на фармакологічну активність лікарських речовин: підсилювати дію активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) або знижувати їх активність, змінювати характер дії за рахунок комплексоутворення, молекулярних реакцій, інтерференції та ін. Таким чином, допоміжні речовини дозволяють регулювати біодоступність АФІ, підвищуючи ефективність лікарської терапії

Відомо, що основним призначенням допоміжних речовин є підвищення стабільності АФІ та лікарських препаратів з певними органолептичними і біофармацевтичними властивостями, тому за функціональною ознакою допоміжні речовини можна поділити на 4 основних групи: I – забезпечують ефективність лікарського препарату; II – збільшують термін придатності лікарського препарату або забезпечують його стабільність; III – коригують зовнішні, органолептичні властивості лікарського препарату і його фізіологічну комфортність; IV – полегшують і прискорюють технологічний процес виготовлення лікарського препарату.

Використання полімерів в технології твердих лікарських форм дозволяє розширити спектр функціонального призначення допоміжних речовин. Полімерні допоміжні речовини являють собою дуже велику і різноманітну групу речовин високомолекулярних сполук природного походження (альгінат натрію, желатин, хітозан, похідні целюлози та ін.), напівсинтетичних полімерів (похідні целюлози), синтетичних полімерів (поліетиленгліколі, поллоксамери, полілактиди, поліаміди, полімери акрилової кислоти та ін.) і продуктів ферментації (ксантанова камедь). Полімери крім своїх основних функцій можуть мати додаткові властивості: посилювати інгібування ферментів, підвищувати проникність кишкового епітелію, впливати на клітинний дренаж, збільшувати буферну ємність біологічних середовищ, сорбційні властивості, маскувати смак, утворювати кон'югати або взаємодіяти з ферментами, відповідальними за метаболізм лікарських засобів. У фармацевтичній галузі полімери класифікують за хімічною будовою і структурою, за походженням (синтетичні, природні) і дією на організм (біосумісні 1-го роду, біонесумісні 2-го роду). Для створення твердих лікарських форм використовують тільки полімери 1-го роду, які виводяться з організму людини різними шляхами: або в результаті хімічного перетворення, шляхом розриву основного ланцюга з перетворенням в оліго-, мономер, або шляхом зміни об'єму або маси полімеру.

Таким чином, можна зробити висновок, що при виборі методу дослідження твердих дисперсій необхідно враховувати їх склад. Кожен з наведених методів може мати свої недоліки. Тому повну картину дозволяє отримати тільки комплексний підхід із використанням кількох незалежних методів.