

УДК615.451.1:615.072

**РОЗРОБКА СКЛАДУ КОМБІНОВАНОГО
ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ НЕЙРОТРОПНОЇ ДІЇ**

Алмакаєв М.С., Башура О.Г.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Однією з причин неприємного відчуття болю в тілі може бути пошкодження нервових волокон, так звана нейропатія. Вона може проявлятися у вигляді печіння, поколювання, раптових «прострелів», відчуватися в іншій частині тіла, як правило в кінцівках[1].

У загальному вигляді нерви складаються з мієлінової оболонки, що забезпечує харчування, і центральної частини - власне нерву. Тривале порушення обміну речовин, таке як діабет, інфекції, запальні процеси в організмі, а також здавлювання цих нервів, в тому числі із-за травм також порушує природну структуру нерва. Поступово організм людини самостійно відновлює пошкоджені структури нервів. Але цей процес вимагає тривалого часу, і потребує для регенерації нервових волокон необхідні компоненти. Відомо, що нуклеотиди та вітаміни групи В відіграють ключову роль в процесі регенерації пошкодженого нерва[2].

Тому метою наших досліджень була фармацевтична розробка складу комбінованого ін'єкційного препарату на основі нуклеотиду - динатрієвої солі уридин-5'-монофосфату та вітамінів групи В: піридоксину гідрохлориду (В₆), метилкобаламіну (В₁₂) та провітаміну декспантенолу (пантотенова кислота, В₅). Саме таке поєднання активних фармацевтичних інгредієнтів з фармакологічної точки зору, дає позитивний ефект з відновлення пошкоджених нервових клітин.

На перших етапах досліджень необхідно чітко вивчити фізико-хімічні властивості діючих речовин. Методологічний підхід і вимоги до фармацевтичної розробки лікарських засобів в Україні стандартизовані в керівництві СТ-Н МОЗУ 42-3.0: 2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8)» [3].

Важливим етапом є також вивчення фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин для виявлення критичних характеристик, що впливають на якість готового препарату. Важливість цих досліджень визначається тим фактом, що більше ніж половина проблем з розробкою технології та якістю готового препарату залежить від компонентів лікарської форми [3, 4].

В розроблюваному комбінованому лікарському засобі діючі речовини є складними органічними сполуками, всі вони мають реакційно здатні групи, що необхідно враховувати при їх взаємній присутності у водному розчині.

Динатрієва сіль уридин-5'-монофосфату (УМФ) є неорганічною сіллю органічної кислоти, має сильно виражені кислотні властивості і несе негативний заряд. Ця сіль добре розчинна у воді (40 г/100 мл, 20 °С), інтервал рН від 7,0 до 8,5 (для 1% розчину), що є важливим для розробки ін'єкційного препарату.

Піридоксину гідрохлорид (ПГХ) є похідним піридину, також відноситься до солей, але, на відміну від УМФ представляє собою сіль органічної основи і неорганічної кислоти. Добре розчинний у воді (1 г в 4,5 мл), рН його 1% розчину

знаходиться в інтервалі 2,5 - 3,5, високочутливий до дії світла, особливо при нейтральних і лужних значеннях рН середовища.

При різних діапазонах рН в розчині наявні різні іонні форми піридоксину. В кислій області, до рН 4,31, існує переважно протонувана форма, розчини безбарвні, а при рН вище розчини набувають слабо-жовте забарвлення. Аналіз розчинів піридоксину на рівень домішок при різних значеннях рН показав, що найбільш прийнятним значенням є створення рівня рН для комбінованої форми в межах не вище 4, 8. При рН 5,0 спостерігається зростання домішок, але їх кількість не перевищувала рівень неідентифікованої межі.

Декспантенол відноситься до групи органічних спиртів, він легко змішується з водою. Декспантенол стійкий до дії світла і повітря, але не до температури. рН його 5% розчину знаходиться в інтервалі 9,0-10,5. Однак, він стабільний і в слабкокислих розчинах. Домішка декспантену - 3-амінопропанол. Її поява або збільшення кількості в розчині може бути обумовлена гідролізом за аміногрупою.

Метилкобаламін має найскладнішу в порівнянні з іншими ДР хімічну структуру. В основі його - корріновий скелет з кобальтом в центрі, який через D-рибофуранозу-3-фосфат пов'язаний з залишком 5,5-діметилбензімідазола. Речовина розчинна у воді - 25×10^4 мг/л (25 °C). Значення рН розчинів становить переважно 4-7, але відома його стійкість і в розчинах з рН 3-8. При необхідності рівень рН необхідно корегувати.

Для одержання стабільного розчину нами були проведені дослідження бінарної суміші динатрієвої солі УМФ і ПГХ, як однієї з найбільш критичних. У цій парі спостерігалось збільшення вмісту домішки А піридоксину при нагріванні протягом години на киплячій бані в порівнянні зі свіжим розчином. При кімнатній температурі зростання домішок в суміші не спостерігалось. Таким чином, при інтервалі рН 4,0-4,8, прийнятному для ПГХ, можливо стійке існування також динатрієвої солі УМФ.

На основі аналізу теоретичних та експериментальних даних був обраний інтервал рН, оптимальний для обраної комбінації активних інгредієнтів - від 4,0 до 4,8.

У розчині передбачається спільна присутність і лужних і кислих АФІ, в досить різних концентраціях: динатрієвої солі УМФ (АФІ лужної природи) в розчині 0,3%, а ПГХ (кислої природи) - 5,0%, декспантену (рН 5% розчину 9,0-10,5) - 10,0%, та найменша кількість - це 0,05% метилкобаламіну.

Для гарантованої підтримки обраного інтервалу рН в розроблюваному лікарському засобі нами було використано буферну систему. Вибір її складу та кількості складових було здійснено на основі проведених попередніх досліджень. Були протестовані кілька буферних систем з відповідним рівнем рН: цитратна, фосфатна, фосфатно-цитратна, ацетатна. Найбільш прийнятною виявилася цитратна буферна система, для якої, в свою чергу в результаті експериментів було встановлено оптимальне співвідношення лимонної кислоти моногідрату і натрію цитрату для досягнення необхідного рН розчину з АФІ.

Для запобігання деструкції АФІ, схильних до окиснення, запропоновано введення до складу препарату антиоксиданту, який вибирали з ряду речовин,

що перешкоджають окиснювальним процесам через різні механізми дії. Досліджували натрію метабісульфіт, натрію поліфосфат, динатріюедетат в декількох концентраціях. За результатами дослідів до складу розчину введений антиоксидант непрямой дії - динатріюедетат (Трилон Б), що утворює комплекси з металами, які каталізують процеси окиснення.

Для запобігання окиснення піридоксину гідрохлориду при наповненні ампул розчином здійснювали заміщення повітряного простору в ампулі інертним газом - азотом. Досліджувані активні інгредієнти при спільній присутності в складі лікарської форми в експерименті виявили термолабільність, наявність неприпустимої кількості домішок і продуктів деструкції після дії підвищеної температури, тому стерилізація препарату повинна здійснюватися методом стерилізуючої фільтрації в асептичних умовах.

Для парентеральних ЛЗ, які не можуть бути піддані термічній стерилізації, використовують консерванти. Внаслідок токсичності і недостатньої розчинності в якості консервантів для парентеральних ЛФ використовується дуже обмежене коло речовин. З антимікробних агентів найбільш широко використовують бензиловий спирт, парабени – складні ефіри пара-гідроксибензойної кислоти, четвертинні амонієві сполуки.

Виходячи з літературних даних при розробці комбінованого препарату на основі солей піримідинового нуклеотиду і вітамінів групи В нами був рекомендований та досліджений в якості консерванту спирт бензиловий, як найбільш прийнятний. Саме він і був введений до складу препарату в концентрації 1% для підтримки мікробіологічної стабільності. Мікробіологічні характеристики розчину для ін'єкцій підтверджені мікробіологічними дослідженнями.

Таким чином, в результаті вивчення літературних даних і експериментальної роботи, розроблений якісний і кількісний склад лікарського засобу «Ніа-віт, розчин для ін'єкцій в ампулах по 2 мл». У розрахунку на одну дозу (2 мл), до складу препарату входять: діючі речовини (уридин-5-монофосфат динатрієва сіль, піридоксину гідрохлорид, декспантенол, метилкобаламін); допоміжні речовини (кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат, динатріюедетат, спирт бензиловий); розчинник – вода для ін'єкцій.

При приготуванні розчину для ін'єкцій при зважуванні вихідних інгредієнтів необхідно враховувати кількісний вміст основної речовини, який може варіювати залежно від процентного вмісту і втрати в масі при висушуванні або води. Ці показники контролюють в кожній серії сировини, яку використовують. На підставі даних аналітичних листів перед приготуванням розчину проводять розрахунок необхідної кількості субстанції в технічній масі за формулою:

$$X_2 = \frac{V \times X_1 \times 100}{a \times (100 - b)},$$

- де: X_2 - маса наважки, г;
 V - об'єм завантаження, мл;
 X_1 - концентрація речовини в 100% численні, г/100 мл;
 a - вміст речовини в субстанції, %;
 b - волога, %.

При напрацюванні препарату в ампулах скляних по 2 мл використовували загальноприйнятну схему приготування стерильних розчинів в ампулах. Фільтрацію здійснювали на мембранних фільтрах з рейтингом пор 0,2 мкм, наповнення ампул проводили в асептичних умовах в струмі азоту.

Таким чином, нами вивчені фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості вихідних активних інгредієнтів - уридин-5-монофосфат динатрієвої солі, піридоксину гідрохлориду, метилкобаламіну, декспантенолу та допоміжних речовин, які необхідні для отримання лікарської форми на основі зазначених АФІ у вигляді комбінованого ін'єкційного розчину.

Розроблена перша і єдина на ринку комбінація нейротропних вітамінів і нейротропного нуклеотиду у вигляді ін'єкційного розчину в ампулах по 2 мл для лікування різного роду нейропатій.

Перша і єдина комбінація, яка містить більш ефективну і безпечну форму основної діючої речовини – вітамін В12 (метилкобаламін замість ціанокобаламіну). Це активна форма вітаміну В12, який є природним метаболітом в організмі людини.

Перша і єдина нейротропна комбінація у вигляді ін'єкційного розчину, яка містить провітамін В5 (декспантенол), який володіє вираженими регенеруючими властивостями.

Обраний склад дозволяє забезпечити стабільність комбінованого препарату для ін'єкцій в ампулах по 2 мл протягом терміну зберігання.

Список літератури

1. Данилов А.Б., Пчелинцев М.В., Наумов А.В. Болевые синдромы в неврологии. Диагностика и терапия. Современные подходы // Эффективная фармакотерапия. Неврология. — 2016. — № 2 (9).

2. H. Goldberg, A.B. Scussel Jr et al. Neural compression-induced neuralgias: Clinical evaluation of the effect of nucleotides associated with vitamin B12 / Revista brasileira de medicina, 2009, 66(11), 380-385.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 36 с.

4. Фармацевтическая разработка ІСН Q8 / А. В. Александров, Н. В. Дынька, В. А. Жулинский и др. - Пер. с англ. - К.: Виалек, 2008. - 44 с.