

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

В.О. ШЕВЧЕНКО

*Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації,
Національний фармацевтичний університет*

ВИВЧЕННЯ ОСНОВНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СУБСТАНЦІЇ – ОДИН З ЕТАПІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ

Представлені преформуляційні дослідження фізико-хімічних властивостей діючої речовини як одного з основних етапів фармацевтичної розробки лікарських препаратів. Вивчені поліморфні форми діючої речовини пірацетаму, що дало можливість виключити фармацевтичний фактор при промислову виробництві.

Ключові слова: фармацевтична розробка (ФР), пірацетам, лікарський препарат, розчин для ін'єкцій.

ВСТУП

Якість препарату формується і підтверджується на етапі фармацевтичної розробки (ФР), забезпечується в процесі промислового виробництва, оцінюється і удосконалюється впродовж всього життєвого циклу продукту. Взятим за основу етапом забезпечення якості є ФР лікарських препаратів.

ФР містить декілька структурних елементів. Однією з перших вимог є вивчення фізико-хімічних властивостей індивідуальних активних субстанцій. Такі дослідження називаються преформуляційними. Мета цих досліджень - виявлення критичних характеристик вихідних матеріалів, що впливають на якість готового продукту. Важливість таких досліджень визначається тим фактом, що до 50% проблем з технологією і якістю готових препаратів залежить від субстанцій. Отримана в результаті фармацевтичних досліджень інформація є основою для керування ризиками. Фармацевтичні субстанції практично не застосовуються самі по собі і завжди піддаються формуляції, тобто комбінації з іншими активними фармацевтичними інгредієнтами або допоміжними речовинами для створення лікарських форм [4, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основними компонентами преформуляційних досліджень для парентеральних лікарських засобів є вивчення фізико-хімічних властивостей лікарської речовини, які можуть впливати

на функціональні характеристики лікарського препарату та можливість його виробництва [4, 7]. Тому прикладами властивостей субстанції, які необхідно вивчати при проведенні фармацевтичної розробці ін'єкційних препаратів є:

- визначення розчинності та ступеня розчинення біологічно активної речовини або її солей у воді і інших розчинниках;
- вивчення її хімічної стабільності в розчиненому і твердому стані;
- встановлення залежності розчинності та хімічної стабільності від константи дисоціації і рН;
- гігроскопічність речовин, поліморфізм кристалів.

Найбільш підходяща фармацевтична субстанція для використання в таких препаратах, повинна володіти наступними властивостями:

- висока розчинність у воді;
- хімічна стабільність;
- значна терапевтична широта дії.

Тому метою наших досліджень є аналіз якості субстанції пірацетаму, яку використовували при ФР препарату Пірацетам, розчин для ін'єкцій 20% в ампулах з поліетилену виробництва ТОВ «НІКО».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» якість лікарських засобів - це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством [2]. Тому

© В.О. Шевченко, 2012

в наших дослідженнях керувалися вимогами, що висуваються до одного з етапів ФР - вивчення хіміко-технологічних властивостей субстанції пірацетаму.

Пірацетам – білий або майже білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді, розчинний у спирті [9].

Тому для отримання терапевтичної концентрації діючої речовини у вигляді 20% розчину нами проведені досліді з вивчення залежності розчинності пірацетаму від температури гравіметричним методом [8]. Залежність розчинності пірацетаму від температури (результати досліджень п'яти рівнобіжних дослідів) приведені на рис. 1.

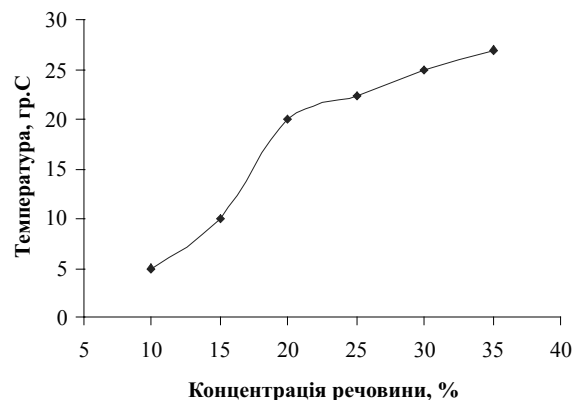


Рис. 1. Залежність розчинності пірацетаму від температури

Із даних рис. 1 видно, що при 20 °С розчинність пірацетаму складає близько 20%, тому приготування розчину можливо проводити при кімнатній температурі, що було використано при розробці технології приготування препарату.

Згідно ДФУ, субстанція пірацетаму проявляє поліморфізм, тому наступним етапом наших досліджень було вивчення поліморфних форм пірацетаму [1].

За даними Кембриджської бази кристаллоструктурних даних, пірацетам може існувати у вигляді 4 поліморфних і 1 псевдополіморфної форми, проте в основному в зразках субстанцій пірацетаму спостерігається наявність лише однієї поліморфної форми III – моноклінної, тому присутність однієї поліморфної форми дозволяє не враховувати даний фармацевтичний фактор при промисловому виробництві готового продукту з досліджуваної субстанції [3].

Одним з наступних етапів фармацевтичної розробки є вивчення стабільності діючої речовини та можливості отримання лікарського засобу з регламентованим терміном придатності.

Стабільність пірацетаму залежить від різних факторів, найважливішими з яких є рН середовища. Основна діюча речовина розчину за хі-

мічною структурою являє собою похідне 2-пірролідону і у водному розчині може піддаватися гідролізу до утворення 2-оксо-1-пірролідонил оцтової кислоти, що приводить до зміни фізико-хімічних властивостей системи, зокрема, до зміни показника рН середовища [5]. Для запобігання гідролітичного розкладання активної субстанції нами при розробці препарату у вигляді парентерального розчину у ампулах з поліетилену застосовано один з методів зберігання стабільності – використання буферних розчинів.

Для розчинів пірацетаму встановлені межі рН від 5,0 до 7,0, що в середньому становить 6,0 [9]. Для забезпечення необхідного значення рН в заданій області та з урахуванням того, що пірацетам містить залишки оцтової кислоти як оптимальний був обраний ацетатний буфер. Основою ацетатного буферного розчину є зв'язана пара оцтова кислота/ацетат натрію.

рН розчину пірацетаму у концентрації 20% без буферних речовин становить близько 5,5.

Були приготовлені зразки розчинів пірацетаму у робочих концентраціях з рН 5,5, до якого послідовно додавали натрію цитрат тригідрат (лужний компонент) по 0,02% до критичного рН розчину 7,0.

Після встановлення кількості натрію цитрату тригідрату та додавання у розчин кислоти оцтової розведеної (кислий компонент) до мінімальних значень рН 5,0 були визначені оптимальні кількості допоміжних речовин буферного розчину.

Результати досліджень з вибору концентрацій і співвідношення буферних речовин представлені нижче на рис. 2.

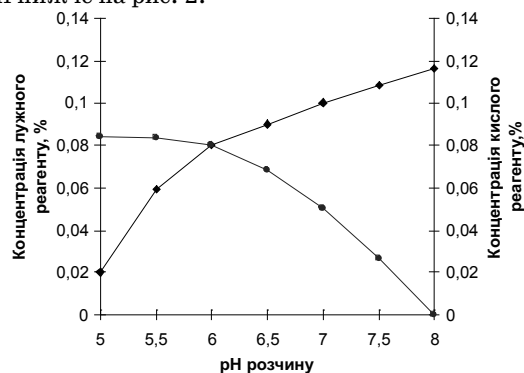


Рис. 2. Вибір кількостей буферних компонентів для створення необхідного значення рН препарату.

На рис. 2 представлена залежність рН зразків розроблюваного препарату від концентрації натрію ацетату тригідрату (лужний компонент буферної системи) та кислоти оцтової (кислий компонент буферного розчину). Зі збільшенням концентрації натрію ацетату тригідрату рН

збільшується й при його концентрації близько 0,1 % досягає верхньої межі рН 7,0. Додавання у розчин кислоти оптової зменшує рН розчину та її кількість в області оптимальних меж рН становить близько 0,08%.

Буферну ємність розраховували за наступною формулою [10]:

$$\omega = 2,3 \cdot \text{СНА} \cdot \text{СА} / \text{СНА} + \text{СА}, \text{ де}$$

ω – буферна ємність розчину,
СНА – концентрація кислоти;
СА – концентрація основи.

Розрахункові значення буферної ємності ацетатного буфера

Буфер	рН	$C_{\text{HA}}/C_{\text{A}}'$, моль/л	Частка НА/ Частка А	Буферна ємність, моль/л
$\text{CH}_3\text{COONa} / \text{CH}_3\text{COOH}$	6,0	$7,3 \times 10^{-3} / 13,3 \times 10^{-3}$	0,004/0,996	$3,4 \times 10^{-2}$

Для порівняння загальна буферна ємність крові складає $2,53 \times 10^{-2}$ моль/л.

ВИСНОВКИ

1. Визначений один із основних етапів фармацевтичної розробки парентеральних лікарських засобів у вигляді розчинів – це вивчення фізико-хімічних властивостей діючої речовини.

2. Вивчення поліморфних форм діючої речовини пірацетаму дало можливість виключити цей фармацевтичний фактор при промислову виробництві.

3. Визначена розчинність та стабільність субстанції пірацетаму та її залежність від рН середовища, що покладено в основу розробки складу та технології лікарського препарату на його основі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х: РИРЕГ, 2001. – 531 с.

2. Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 року № 124/96-ВР.

3. Василькин Д.А. Изучение субстанций парацетамола, пираретама, бензокаина и пропранолола гидрохлорида на наличие полиморфизма / Д.А. Василькин, Л.А. Поцелуева, И.А. Литвинов, А.Т. Губайдуллин // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5 – С. 83-85.

4. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов, В.А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75-82.

5. Москвичев Ю.А., Фельдблюм В.Ш. Химия в нашей жизни (продукты органического синтеза и их применение): Монография. – Ярославль: Изд-во ЯГТУ, 2007. – 411 с.

6. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под. ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.

7. Настанова 42-3.2:2004. Настанова з якості: Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В.П. Георгієвський, М.А. Ляпунов, О.П. Безугла та ін. – К: МОЗ України, 2004. – 38 с.

8. Сиденко Л.Н. Изучение растворимости N-этил-3-гидрокси-2-фенил-N-(пиридин-4-илметил) пропанамида с целью создания глазных капель мидриатического и циклоплегического действия / Л.Н. Сиденко, Л.Н. Андрикова // Запорожский медицинский журн. – 2007. – № 5 (44). – С. 28 – 31.

9. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2008. – 1696 с.

10. Янсон Э.Ю. Теоретические основы аналитической химии : учеб. для хим. фак. ун-тов / Янсон Э.Ю. – М. : Высш. шк., 1987. – 304 с.

УДК 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

В.А. Шевченко

**ИЗУЧЕНИЕ ОСНОВНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СУБСТАНЦИИ – ОДИН ИЗ ЭТАПОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ**

Представлены предформуляционные исследования физико-химических свойств действующего вещества как одного из основных этапов фармацевтической разработки лекарственных препаратов. Изучены полиморфические формы действующего вещества пираретама, что дало возможность исключить фармацевтический фактор при промышленном производстве.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка (ФР), пираретам, лекарственный препарат, раствор для инъекций.

UDC 615.014.83/.84:615.211:615.456.1

V.A. Shevchenko

**STUDY OF BASIC PHYSICAL AND CHEMICAL INDEXES
OF SUBSTANCE - ONE OF PHARMACEUTICAL DESIGN TIMES**

Presented predformulyatsionnye study physico-chemical properties of the active substance as one of the main stages of pharmaceutical drug development.

Key words: pharmaceutical development (FD), Pyracetam, medicinal preparation, solution for injections. The polymorphism forms of operating matter of Pyracetam are studied, that enabled to eliminate a pharmaceutical factor at an industrial production.

Адреса для листування:
м. Харків, пл. Повстання, 17
Тел. (057)732-27-98.
E-mail: SVAVON@ukr.net

Надійшла до редакції:
25.01.2012