

ВИВЧЕННЯ СУМІСНОСТІ КОМПОНЕНТІВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТИАЛКОГОЛЬНОЇ ДІЇ

*Губарь С. М., Безчаснюк О. М., Смєлова Н. М., Рудакова О. В.**

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

***Коледж Національного фармацевтичного університету, м. Харків**

Надмірне споживання алкоголю має безпосередній вплив на здоров'я людини, викликаючи підвищення частоти отруєнь та травматизму, а також провокуючи розвиток цілого ряду соматичних захворювань. Алкоголь-асоційовані розлади включають порушення роботи серцево-судинної системи (зміна серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, алкогольна кардіоміопатія), органів шлунково-кишкового тракту (панкреатит, цироз печінки), інфекційні та пухлинні захворювання (рак верхніх відділів шлунково-кишкового тракту і рак печінки), неврологічні і психічні розлади (депресія, алкогольні психози) тощо.

Лікування та реабілітація хворих на алкоголізм є складною медико-соціальною проблемою, вирішення якої включає не тільки відновлення нормального психічного статусу, але й фізичного здоров'я пацієнтів. Усунення соматичних наслідків є необхідним компонентом для досягнення стійкої терапевтичної ремісії і соціальної реабілітації пацієнтів з алкогольною абстиненцією. У зв'язку з чим, розробка ефективних лікарських засобів (ЛЗ), здатних нівелювати наслідки інтоксикації алкоголем, є одним з пріоритетних завдань.

Основною метою досліджень є розробка оригінального ЛЗ антиалкогольної дії (за кодом АТС: N07B B – засоби, що застосовуються при алкогольній залежності) у формі порошку шипучого для приготування орального розчину. Дана лікарська форма запропонована для прискорення процесу розчинення лікарських речовин за рахунок реакції між натрію гідрокарбонатом і лимонною кислотою. Вуглецю діоксид, що виділяється при їх сумісному розчиненні, підсилює секреторну, всмоктувальну і моторну функцію шлунково-кишкового тракту, підвищуючи біологічну доступність ЛЗ.

Одним з етапів дослідження нових оригінальних ЛЗ є вивчення сумісності компонентів у комбінованих готових лікарських формах (ГЛФ). Між компонентами можливі різноманітні фізико-хімічні взаємодії, які проявляються на етапах виробництва і зберігання. При цьому можуть спостерігатися зміни сипучості, розчинності, зовнішнього вигляду препарату, накопичення продуктів деградації та взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Вивчення сумісності дозволяє оцінити наявність або відсутності суттєвої взаємодії між компонентами ЛЗ, яка могла б знизити ефективність та стабільність ГЛФ, та провести коригувальні дії на етапі фармацевтичної розробки з метою попередження таких взаємодій.

На підставі рекомендацій ICH Q8 щодо системного підходу до фармацевтичної розробки ЛЗ слід оцінити сумісність АФІ з допоміжними речовинами, які вказані в п. 3.2.Р.1 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD. Для препаратів, що містять більше одного АФІ, слід також оцінити сумісність між складовими компонентами.

Метою дослідження є вивчення сумісності компонентів ЛЗ наступного складу: гліцин, глютамінова кислота (ГК), ацетилсаліцилова кислота (АСК), аскорбінова кислота (АК), тіоктова кислота (ТК), фруктоза, лимонна кислота (ЛК) моногідрат, натрію гідрокарбонат.

У ході досліджень була вивчена гігроскопічність вихідних АФІ та допоміжних речовин. Визначення проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) 2.0 загальної статті 5.11. «Розділ «Властивості» у монографіях».

За проведеними дослідженнями було встановлено, що АК та натрію гідрокарбонат є негігроскопічними речовинами; гліцин, ГК, АСК та ТК є слабо гігроскопічними; ЛК моногідрат є гігроскопічною речовиною, а фруктоза – речовиною, що добре поглинає з повітря воду

і розпливається у поглиненій з повітря воді. Враховуючи вищенаведене, вважаємо недоцільним використання фруктози у виробництві ЛЗ, оскільки вона може призвести до зниження сипучості складових компонентів, збільшення вмісту вологи у ЛЗ, що буде сприяти можливим взаємодіям та процесам окиснення АФІ. При вивченні впливу кислотного та лужного середовища на АФІ та допоміжні речовини було встановлено, що АСК при гідролізі розпадається на саліцилову і оцтову кислоти, тобто лужне середовище сприяє цьому процесу. АК – сильний антиоксидант, тому є нестійким у лужному середовищі.

Поглинання фруктози в печінці не регулюється інсуліном, що дає їй перевагу як підсолоджувача перед такими вуглеводами, як глюкоза та сахароза, та дозволяє її використання при цукровому діабеті. Але фруктоза нестійка як в лужних, так і кислих значеннях рН. Можна зробити загальний висновок, що лужне середовище має негативний вплив на такі компоненти, як АСК, АК та фруктозу. Можливість такого впливу проявляється при наявності у системі вологи (води). При дослідженні взаємодії амінокислот з цукрами визначали компоненти, що здатні до реакції цукроамінної конденсації. Цукроамінна реакція (реакція цукроамінної конденсації, відома під ім'ям реакції Майяра) – це взаємодія кетогрупи ($C=O$) цукру з аміногрупою ($-NH_2$) амінокислоти, яка відбувається в декілька стадій. Конденсація цукру з амінокислотою призводить до розпаду обох компонентів, при чому з амінокислоти утворюються відповідний альдегід, аміак і вуглекислота, а з цукру (гексози) – гідроксиметилфурфурол. Це цілий комплекс процесів, які протікають послідовно і паралельно й надають реакційній суміші коричневого кольору. Реакція прискорюється зі збільшенням температури і тому може бути визначена при дослідженні сумісних поєднань компонентів при підвищеній температурі.

Результати спостережень дозволяють зробити висновок про наявність реакції АК з гліцином. Крім того, протікає взаємодія гліцину з фруктозою, однак швидкість такої реакції значно нижча. У свою чергу, ГК не виявила здатності до взаємодії з АК. Підсумовуючи, можна зробити висновок про можливість реакції цукроамінної конденсації для таких компонентів, як АК та гліцин, а також між фруктозою та гліцином, що робить неможливим їх поєднання у одній дозованій одиниці ЛЗ. Окисно-відновні взаємодії серед компонентів ЛЗ не виявлені, а тому сумісне поєднання компонентів не призведе до окисно-відновних реакцій. Але, вважаючи те, що відновні компоненти ЛЗ спроможні бути окиснені киснем повітря і те, що медіатором цього процесу може бути лужне середовище (для АСК і АК), бажано відділити лужну компоненту відповідних АФІ. При неможливості такого відділення, потрібно максимально знизити вірогідність впливу вологи на суміш. У зв'язку з цим, запропоновано замінити ЛК моногідрат на ЛК безводну. Іншим потужним антиоксидантом, що синтезується в організмі при окисному карбоксилюванні α -кетокислот, є ТК.

Фармакологічна дія ТК зумовлена наявністю 2-х тіоксових груп у її структурі, а також здатністю зв'язувати молекули всіх відомих вільних радикалів та вільного тканинного заліза. ТК захищає від окиснення АК, сприяючи тривалішому збереженню вітаміну С в організмі, підтримує роботу плутатіонової та убіхінонової антиоксидантних систем. У зв'язку з цим, запропоновано АК поєднати з ТК в одній дозованій формі ЛЗ.

На підставі проведених досліджень пропонуються наступні компоненти, які можливо поєднати у одиниці дозованої форми ЛЗ, у вигляді порошку: ГК, АСК, АК, ТК та ЛК безводну. Інші компоненти, які можливо поєднати у другій одиниці дозованої форми ЛЗ, у вигляді порошку: гліцин та натрію гідрокарбонат.

Оскільки фруктоза сприяє взаємодіям та процесам окиснення АФІ, її запропоновано замінити на інший наповнювач, наприклад, сорбіт або маніт, однак дослідження за даним напрямком продовжуються.