

УДК: 615.451.1:615.072

**РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЙ***Алмакаев М.С., Башура А.Г., Двинских Н.В.***Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

Важным элементом лечения периферической нейропатии, характеризующейся потерей моторной и сенсорной функции в дистальных отделах периферических нервов является регенерация и восстановление миелиновой оболочки после повреждения. При этом обоснованным является использование субстанций, обладающих репаративной и протекторной активностью в отношении нервного волокна. Важную роль в клеточном метаболизме нервного волокна играют пиримидиновые нуклеотиды, в частности уридин и цитидин - низкомолекулярные структурные элементы, играющие фундаментальную роль в процессах метаболизма. Механизм действия уридина и цитидина носит многофакторный характер и способствует регенерации периферических нервов.

Целью наших исследований была разработка состава и технологии комбинированного препарата на основе динатриевых солей уридин-5-монофосфата (УМФ) и цитидин-5-монофосфата (ЦМФ) с витамином группы В (пиридоксина гидрохлорид) в виде инъекционного раствора.

Действующие вещества (ДВ) лекарственной формы - УМФ и ЦМФ - являются солями неорганического основания и органических кислот, имеют сходную химическую структуру, сходные физико-химические свойства, близкий интервал рН (от 7,0 до 9,5, для 1 % раствора) и совместимы в водном растворе.

Пиридоксина гидрохлорид также относится к разряду солей, но, в отличие от УМФ и ЦМФ представляет собой соль органического основания и неорганической кислоты. рН его 1 % раствора находится в интервале 2,5 – 3,5.

На основании результатов теоретического и экспериментального изучения физико-химических характеристик ДВ в процессе проведения фармацевтической разработки комбинированного инъекционного препарата был сделан вывод о возможном совместном их присутствии в растворе как с физико-химических, так и с фармакологической позиций. Для выбранной комбинации ДВ теоретически был выбран интервал рН среды от 4,0 до 4,8. При более высоких значениях рН среды может происходить деструкция пиридоксина гидрохлорида и ЦМФ, более низкие значения рН нежелательны с фармакологической точки зрения.

Для достижения поставленной цели проведены экспериментальные исследования, подтвердившие возможность совместного присутствия ДВ и вспомогательных веществ (ВВ) в водном растворе при различных значениях рН среды. Возможность их взаимодействия в водном растворе изучалась на моделях бинарных смесей и смесей, содержащих все ДВ и ВВ. В качестве ВВ изучались различные буферные системы, антиоксиданты и консерванты.

Исследовалось несколько буферных систем с подходящим уровнем рН: ацетатная, фосфатная, цитратная, фосфатно-цитратная. Наиболее приемлемой оказалась цитратная буферная система. В результате экспериментальных исследований было установлено оптимальное соотношение лимонной кислоты и

натрия цитрата для достижения необходимого значения рН раствора. Цитратный буфер с выбранным составом введен в состав для поддержки стабильности разработанного препарата.

Для предотвращения окислительных процессов были проведены исследования по введению в состав препарата антиоксиданта непрямого действия – динатрия эдетата в концентрации, которая применяется в инъекционных препаратах, а также рекомендована газовая защита раствора при запайке ампул (инертный газ - азот).

Для поддержки микробиологической стабильности в состав препарата введен консервант - спирт бензиловый в концентрации 1%.

В результате анализа модельных смесей по содержанию примесей трех ДВ и 2-х основных ВВ (антиоксидант и консервант) выявлено отсутствие примесей, которые бы характеризовали взаимодействие ДВ между собой и со ВВ. Рост примесей, зафиксированный в бинарных смесях, был связан только с факторами воздействия (нагревание, щелочной или кислотный уровень рН, действие окислителя или восстановителя).

При изучении совместимости ДВ и ВВ взаимодействия между ними не обнаружено, что подтверждается результатами анализа экспериментальных серий препарата.

Таким образом, при фармацевтической разработке комбинированного инъекционного препарата был выбран оптимальный состав ВВ:

- Лимонная кислота безводная – буферный агент;
- Натрия цитрат – буферный агент;
- Динатрия эдетат – антиоксидант непрямого действия;
- Спирт бензиловый – консервант;
- Вода для инъекций – растворитель.

Содержание и функциональные характеристики ВВ обеспечивают стабильность лекарственного препарата, обладающего требуемым качеством, эффективностью в течение наблюдаемого срока годности.