

УДК 615.272.3:661.719.2

Св. М. КОВАЛЕНКО, С. М. КОВАЛЕНКО

Національний фармацевтичний університет

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО РОЗРОБКИ ОРИГІНАЛЬНОГО КОМБІНОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СУЛЬФУРОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ

Стаття присвячена обґрунтуванню методичних підходів та формуванню алгоритму розробки нового комбінованого лікарського засобу на основі сульфурорганічних кислот для застосування при діабетичних ускладненнях.

Ключові слова: комбінований лікарський препарат, сульфурорганічні кислоти, цукровий діабет, методичні підходи

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Створення нових лікарських препаратів – процес вельми тривалий та трудомісткий і складається з таких складових: проведення експериментальних досліджень із вибору активних і допоміжних речовин, а також можливості отримання лікарського засобу (ЛЗ) на їх основі, розробки та обґрунтування технології одержання ЛЗ, вивчення критичних точок технологічного процесу, проведення мікробіологічних та фармакологічних досліджень зразків ЛЗ, розробки методик контролю якості ЛЗ [1, 3].

Розробка комбінованих лікарських засобів є галуззю фармації, що інтенсивно розвивається і знаходиться в стадії безупинного вдосконалення. На вітчизняних фармацевтичних підприємствах успішно виготовляються парентеральні та пероральні ЛЗ, які застосовуються при першому та другому типах цукрового діабету (ЦД), однак серед них лише незначна кількість засобів, які застосовуються для лікування саме діабетичних ангіопатій і полінейропатій та відповідають сучасним тенденціям лікування цих патологій [1, 2, 3, 6].

Отже, створення нових комбінованих лікарських препаратів (ЛП) на основі сульфурорганічних кислот у вигляді розчинів дозволить поповнити асортимент препаратів для лікування діабетичних ускладнень (ангіопатій та полінейропатій) перспективними і конкурентноспроможними лікарськими засобами для парентерального застосування [1, 2, 3, 4].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Основними підходами в профілактиці і лікуванні діабетичних ангіопатій та полінейропатій є корекція гіперглікемії, дисліпідемії, поліпшення властивостей реологій крові, нормалізація порушень обміну речовин та призначення препаратів, що мають нейропротекторні властивості. У даний час для лікування цих захворювань застосовуються переважно симптоматичні препарати, які хоча і зменшують біль, але не впливають на перебіг хвороби, що і повинно бути метою лікування ускладнень при ЦД. Єдиною альтернативою симптоматичної терапії є розробка нових комбінованих ЛП, застосування яких є обґрунтованим із патогенетичної точки зору [2, 3].

Тому великий інтерес представляє розробка та впровадження нових високоефективних і малотоксичних ЛЗ, що поєднують у собі різні фармакологічні ефекти, які на тлі нормалізації вуглеводного обміну будуть впливати на різноманітні ускладнення ЦД.

Перспективним напрямком у лікуванні ускладнень ЦД, пов'язаних із ангіопатіями та нейропатіями, є створення комбінованого ЛП на основі сульфурорганічних кислот (таурину та тіоктової кислоти). Таурин має кардіопротекторну дію, проявляє антиоксидантні властивості, нормалізує обмін натрію, кальцію та калію в організмі, проявляє цуркознижувальний ефект, також є дані, що він сприяє захисту бета-клітин підшлункової

залози. Тіоктова кислота відіграє значну роль у регуляції метаболічних процесів і є частиною власної антиоксидантної захисної системи організму. Висока ефективність і гарна переносимість тіоктової кислоти при діабетичних нейропатіях уже давно підтверджені клінічними дослідженнями. Тому включення тіоктової кислоти до складу комбінованих препаратів для лікування діабетичних полінейропатій забезпечить виражену нейропротекторну дію та достатній енергетичний метаболізм нервової тканини, відновлюючи тим самим нормальний аксональний транспорт у нервових волокнах і зменшуючи тяжкість нейропатичних розладів [2, 3].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Корекція ускладнень ЦД – життєво важлива умова лікування хворих із цим діагнозом, адже саме ускладнення є основною причиною смертності серед пацієнтів із ЦД. Така терапія може здійснюватися за допомогою препаратів, що справляють комплексний позитивний ефект.

Арсенал препаратів для лікування ускладнень ЦД досить обмежений, а наявні парентеральні лікарські форми представлені в основному лікарськими препаратами іноземного виробництва, проте як вітчизняні засоби практично відсутні [1, 2].

Розробка складу та технології комбінованих парентеральних ЛЗ залежить від багатьох взаємозалежних складових, а саме: терапевтичної активності, фізико-хімічних та технологічних властивостей субстанцій та допоміжних речовин.

Вивчення літературних даних показало, що технологія одержання комбінованих парентеральних ЛП на основі сульфурорганічних кислот, ймовірно труднощі при їх отриманні та запобіжні заходи щодо можливого виникнення проблем при їх отриманні зовсім не описані [3, 4, 6].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

У зв'язку з вищенаведеним метою даної статті було формування науково обґрунтованих методичних підходів до розробки оригінального комбінованого ЛП на основі сульфурорганічних кислот для застосування при діабетичних полінейропатіях та ангіопатіях.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Першочерговою задачею при розробці нового препарату є правильний підбір ефективних

та нешкідливих діючих речовин і допоміжних субстанцій, а також створення якісної технології одержання лікарського засобу. Як вже зазначалося, технологія одержання комбінованих парентеральних ЛП на основі сульфурорганічних кислот практично зовсім не висвітлюються в літературі.

Саме тому для створення цих препаратів необхідно використовувати загальноприйнятну схему приготування парентеральних розчинів із урахуванням фізико-хімічних і технологічних властивостей діючих та допоміжних речовин.

Оскільки тіоктова кислота нерозчинна у воді, то введення її в парентеральні розчини можливо у вигляді розчинної солі. Нами як допоміжна речовина для отримання розчинних солей тіоктової кислоти був використаний трометамол. Процес одержання розчинів на основі малорозчинних субстанцій шляхом переведення їх у солі в процесі приготування відомий.

Для подальшого здійснення фармацевтичної розробки, необхідно дослідити порядок введення інгредієнтів у реакційне середовище, визначитися з їхнім кількісним співвідношенням, встановити температурний режим, визначити необхідні інтервали рН середовища, що забезпечує заданий напрямок реакції.

Також при розробці ЛП велика увага приділяється технологічності фармацевтичного виробництва, яка включає в себе: якнайменшу кількість стадій технологічного процесу, використання невеликої кількості технологічного обладнання, визначення критичних факторів та їх параметрів, а також енергоекономічність процесу приготування ЛЗ.

Вищенаведений набір вимог і умов при розробці нового комбінованого ЛЗ становить системний підхід до створення ЛП. Цей сучасний підхід до створення ЛЗ дасть змогу одержати високоефективні та нешкідливі ЛП, які відрізняються вигідними фармакоекономічними характеристиками.

Проаналізувавши та узагальнивши літературні дані щодо теоретичних та практичних заходів створення парентеральних ЛП на основі сульфурорганічних кислот, а також на підставі практичного досвіду, нами були запропоновані методологічні підходи щодо здійснення досліджень, які складаються з чотирьох основних етапів.

На першому етапі проводяться експерименти з вибору оптимальних концентрацій діючих субстанцій (таурину та тіоктової кислоти) і дослідження можливості отримання на їх основі лікарської форми для парентерально-

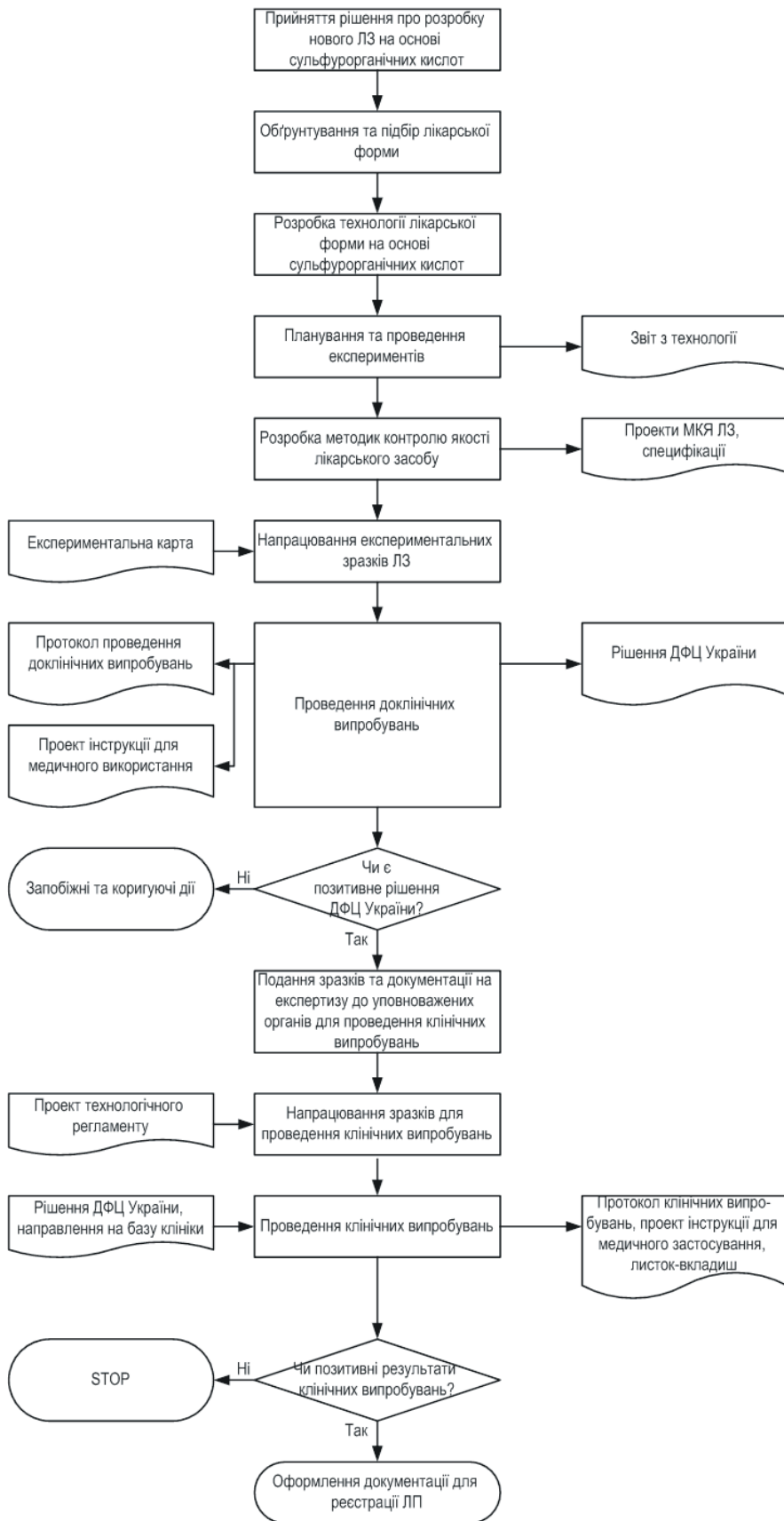


Рис. Алгоритм розробки оригінального комбінованого ЛП на основі сульфурорганічних кислот

го застосування, які у свою чергу містять такі дослідження:

- вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей вихідних активних компонентів;
- розрахунок кількості діючих речовин для одержання розчину необхідної терапевтичної концентрації;
- вивчення фізико-хімічних властивостей активних компонентів ЛП;
- дослідження технологічних параметрів отримання розчинів;
- визначення критичних точок технологічних процесів;
- вивчення режиму фільтрації отриманого ЛЗ;
- контроль отриманого ЛЗ на механічні вклучення;
- вибір режиму стерилізації ЛЗ;
- вивчення стабільності отриманих розчинів.

На другому етапі здійснюється розробка та обґрунтування методик стандартизації складу отриманого ЛП:

- вибір критеріїв контролю якості препарату;
- розробка методик проведення якісного і кількісного аналізу отриманого ЛЗ;
- вивчення терміну придатності отриманого ЛЗ;
- визначення умов зберігання ЛЗ.

Третій етап присвячено обґрунтуванню й розробці раціональної технології одержання ЛЗ, стандартизації виробництва, розробці технологічного регламенту та проведенню мікробіологічних та доклінічних досліджень отриманих зразків ЛЗ.

На четвертому етапі аналізуються дані звітів про мікробіологічні та доклінічні випробування та подаються експериментальні зразки отриманого ЛЗ на основі сульфурорганічних кислот для проведення клінічних випробувань.

При наявності позитивних результатів клінічних випробувань приймається рішення про оформлення матеріалів для реєстрації нового комбінованого ЛП на основі тіоктової кислоти та таурину для отримання реєстраційного посвідчення.

Виходячи з основних етапів дослідження, нами створений алгоритм розробки оригінального комбінованого ЛП на основі таурину та тіоктової кислоти (рис.).

На підставі систематизованих наукових досліджень планується розробити технологію виробництва парентерального ЛЗ на основі сульфурорганічних кислот. Одержані експериментальні дані будуть використані в розробці нормативно-технічної документації на лікарський препарат, який планується впровадити в практику вітчизняного фармацевтичного підприємства.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Процес розробки нових лікарських препаратів є одним із найважливіших етапів життєвого циклу продукції, оскільки згідно з уявленнями сьогодення необхідні споживацькі властивості препаратів (якість, ефективність, безпека) закладаються під час їхньої розробки і випробувань.

2. Запропоновано й обґрунтовано методичні підходи та розроблено алгоритм створення оригінального комбінованого ЛП на основі сульфурорганічних кислот для застосування при діабетичних полінейропатіях та ангіопатіях.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Коваленко Св. М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі таурину / Св. М. Коваленко // Український вісник психоневрології. – Т. 18. – Вип. 2 (63). – 2010. – С. 5-86.
2. Коваленко Св. М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Коваленко Св. М. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів. – Матеріали Всеукраїнської наукової конференції. – Х.: Видво НФаУ, 2011. – С. 203.
3. Корпачев В. В. Тиоктовая кислота: проблемы и перспективы использования / В. В. Корпачев, А. Щербак // Вісник фармакології та фармації. – 2003. – № 3. – С. 28.
4. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12-54.
5. Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both

GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation // *Diabetes*. 2001; 50: 1464-1471.

6. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / M. Huizinga // *Clinical Diabetes*. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 135-140.

УДК 615.272.3:661.719.2

Св. Н. Коваленко, С. Н. Коваленко

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ОРИГИНАЛЬНОГО КОМБИНИРОВАННОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СУЛЬФУРОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ**

Статья посвящена обоснованию методических подходов и формированию алгоритма разработки нового комбинированного лекарственного средства на основе сульфурорганических кислот для применения при диабетических осложнениях.

Ключевые слова: комбинированный лекарственный препарат, сульфурорганические кислоты, сахарный диабет, методические подходы.

UDC 615.272.3:661.719.2

Sv. N. Kovalenko, S. N. Kovalenko

**METHODICAL GOING NEAR DEVELOPMENT OF THE ORIGINAL COMBINED
MEDICINAL PREPARATION ON BASIS OF SULFURORGANIC OF ACIDS**

The article is devoted the ground of methodical approaches and forming of algorithm of development of the new combined medication on the basis of sulphurorganic of acids for application at diabetic complications.

Key words: combined medicinal preparation, sulphurorganic acids, saccharine diabetes, methodical approaches.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
каф. управління якістю.
Тел.: 755-70-82.

Надійшла до редакції:
22.02.2011 р.