

ОБОСНОВАНИЕ ДИАПАЗОНА рН И ВЫБОР БУФЕРНОЙ СИСТЕМЫ КАК ЭТАП ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ

*Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В., Науменок Л.Г., Доля В.Г., Алмакаев М.С., Запольский М.Э.**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

***ОАО "Валента Фармацевтика", г. Москва, Российская Федерация**

Фармацевтическая разработка проводится для того, чтобы целенаправленно сформировать качество лекарственного препарата (ЛП), гарантировать высокую вероятность того, что каждая единица каждой серии препарата, изготавливаемого в условиях промышленного производства, будет иметь качество, которое отвечает его планируемому назначению. В ходе фармацевтической разработки определяют наиболее существенные аспекты, которые необходимо контролировать при рутинном производстве, а также границы, в которых можно изменять процесс после внедрения без риска ухудшения эффективности, безопасности и качества готового продукта. В ходе фармацевтической разработки необходимо установить и обосновать приемлемые пределы для переменных фармацевтических параметров, к которым относятся: компоненты ЛП, лекарственная форма (ЛФ) и технологический процесс. Эти параметры непосредственно влияют на биодоступность действующих веществ (ДВ), а, следовательно, связаны с терапевтической эффективностью ЛП. Первоначальным этапом фармацевтической разработки является выбор ДВ, основанный на экспериментальных и/или научных литературных данных. Затем проводят исследование возможных взаимодействий ДВ и вспомогательных веществ (ВВ) в предлагаемой лекарственной форме, как на стадии производства, так и в процессе хранения в течение всего срока годности готового ЛП. В случае с комбинированными ЛП необходимо исследовать взаимодействие ДВ друг с другом.

Нами ведутся НИР по созданию комбинированного ЛП на основе двух солей пиримидиновых нуклеотидов (ПН I и ПН II) и витамина В₆ - пиридоксина гидрохлорида (ПГХ) в виде парентеральной ЛФ для терапии диабетической периферической нейропатии. В соответствии с алгоритмом фармацевтической разработки нами изучены физико-химические свойства ДВ и спрогнозирована их совместимость в указанной ЛФ. ПН I и ПН II являются неорганическими солями органических кислот, имеют сходную химическую структуру и физико-химические свойства, близкий интервал рН (в щелочной области) и теоретически могут оказаться совместимы в одном растворе. ПГХ представляет собой соль органического основания и неорганической кислоты, для него наиболее приемлемым оказалось поддержание уровня рН не выше 4,8. Поэтому нами были изучены свойства и устойчивость к деструкции ПН I и ПН II при нейтральных и кислых значениях рН и было установлено, что возможно устойчивое их существование в определенном интервале рН, приемлемом также для ПГХ.

Целью дальнейших наших исследований был подбор оптимальной буферной системы для комбинации ДВ. Были изучены буферные системы с подходящим уровнем рН: цитратная, фосфатная, фосфатно-цитратная. В процессе этих НИР учитывалась возможность взаимодействий ДВ и ВВ, способных изменять химические, физико-химические, биологические свойства, как ДВ, так и готовой ЛФ, влиять на функциональные свойства ЛП. Выбрана наиболее приемлемая буферная система, для которой установлено оптимальное соотношение и выбраны наименьшие достаточные количества буферных агентов для гарантированного поддержания необходимого уровня рН.

Результаты наблюдений за образцами и предварительных исследований стабильности подтверждают правильность сделанных выводов и будут использованы на следующих этапах фармацевтической разработки.