

УДК 615.451.2:616.076.7:615.071

Н. В. Бегунова

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА. ВИБІР АДЬЮВАНТІВ ДЛЯ СИРОПУ НА ОСНОВІ АМІНОКИСЛОТ

Обґрунтовано раціональний склад допоміжних речовин для комбінованого лікарського препарату у вигляді сиропу на основі солей амінокислот. Обрані коригенти запаху і смаку (сахарин натрію і ароматизатор харчовий «Суниця»), та антимікробні консерванти (метилпарагідроксисензоат і пропілпарагідроксисензоат). Вивчено їх вплив на якість сиропу, встановлені оптимальні кількості. Проведені дослідження є обов'язковою частиною фармацевтичної розробки препарату.

Ключові слова: фармацевтична розробка, допоміжні речовини, сироп.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Впровадження нового лікарського препарату (ЛП) в виробництво з дотриманням правил GMP та успішне функціонування фармацевтичної системи якості неможливе без виконання відповідної сукупності науково-експериментальних досліджень або фармацевтичної розробки (ФР). ФР - обов'язковий розділ реєстраційного досьє, що складають на ЛП в цілях його державної реєстрації.

Для ФР на сучасному рівні необхідний загальний методологічний підхід, доповнений спеціальними підходами до розробки ЛП в певних лікарських формах (ЛФ) [5]. У ході ФР обґрунтовують і доводять, що обраний вид ЛФ і запропонований склад відповідають передбачуваному призначенню. До складу ЛФ для забезпечення оптимального терапевтичного ефекту лікарських речовин (ЛР) при мінімумі побічних дій входять допоміжні речовини (ДР). Тому одним з критичних завдань при ФР є вибір ДР, його обґрунтування і підтвердження.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

ФР — це комплексні експериментальні дослідження з наукового обґрунтування складу ЛП в даній ЛФ, виробничого процесу та контролю, вибору матеріалів пакування, а також з вивчення фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних властивостей з метою створення якісного препа-

рату, його реєстрації і забезпечення якості при серійному виробництві [5]. Сучасний методологічний підхід до ФР офіційно прийнятий МОЗ України, затверджені керівництва [7]. Вимоги до якості та методів досліджень наявні в ДФУ, гармонізований з ЕФ [2-4, 11].

ФР оформляється у форматі Загального технічного документа (ЗТД) (Модуль 3, Якість, розділ 3.2.Р.2) [6]. До його складу входить підрозділ 3.2.Р.2.1.2 Допоміжні речовини. В нього включають обґрунтування вибору ДР, якісні та кількісні характеристики, які можуть вплинути на функціональні властивості ЛП, функції ДР і причини їх включення. Для антимікробних консервантів (АК) і антиоксидантів обґрунтовують необхідність використання та підтвердження оптимальності вибору. Наводять інформацію про безпеку і дані щодо сумісності.

При створенні ЛП у вигляді сиропів використовують ДР — солубілізатори, буферні агенти, антиоксиданти, АК, коригенти смаку і запаху та ін. [1, 9,10].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРЕШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Вибір складу ДР і визначення прийнятних їх кількостей для забезпечення хімічної та мікробіологічної стабільності, підтримки терапевтичної ефективності нового сиропу з оригінальною комбінацією солей амінокислот, проводилися вперше. Результати, отримані в комплексі робіт з ФР, необхідні при складанні звіту про ФР, для

© Бегунова Н. В., 2014

розробки нормативної документації на виробництво і контроль ЛП.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Мета нашої роботи - проведення скринінгу ДР для ЛП у вигляді сиропу, вибір оптимального складу адьювантів з різним функціональним призначенням, з урахуванням факторів і параметрів, критичних для якості ЛП, обґрунтування меж вмісту цих ДР для забезпечення стабільності при зберіганні і поліпшення споживчих властивостей ЛФ, оформлення розділу ЗТД 3.2.Р.2.1.2.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкт дослідження — комбінований ЛП у формі сиропу. Якісний і кількісний склад ЛР є оригінальним [8]. 1 доза (7,5 мл) вміщує: калію та магнію аспарагіату по 175 мг, аргініну аспарагіату 1700 мг, діаргініну сукцинату 1400 мг.

Як видно, вміст ЛР досить високий — 46 г на 100 мл. Однак, розчинність зазначених солей достатня для отримання стабільного при зберіганні розчину без введення в його склад солюбілізаторів або інших модуляторів розчинності.

Але вивчення фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних властивостей розчинів вказаних ЛР та їх комбінації в терапевтичній концентрації показало, по-перше, що розчини, особливо комбіновані, мають неприємний смак і специфічний запах, притаманний амінокислотам. І по-друге, антимікробна активність розчинів недостатня, так як амінокислоти є хорошим середовищем для розвитку мікроорганізмів. Тому необхідні ДР, що забезпечать мікробіологічну чистоту (МБЧ), та зменшать або усунуть неприємний смак і запах розчину з ЛР та АК.

Отже, об'єкти дослідження також є коригенти органолептичних властивостей і АК. Вивчали їх характеристики з точки зору здатності впливати на якість ЛП. Проводили якісний і кількісний контроль зразків методами, регламентованими ДФУ, за показниками, які визначають стабільність: рН, прозорість, кольоровість, вміст ЛР, механічні включення, речовини, що виявляються нінгідрином [2-4].

Для корекції смаку тестували підсолоджувачі, описані в ДФУ і ЕФ [2-4, 11] — сахароза, фруктоза, глюкоза, сорбіт та сахарин натрію. Як коригенти запаху брали харчові ароматизатори: карамель, малина, апельсин, суниця та ін. (фірми «Sym-rise», Австрія і «ЕТОЛ», Словенія). Підбір ДР та визначення їх оптимальних концентрацій проводили експериментально за методиками визначення числового індексу

А. І. Тенцової та складання смакової панелі за І. А. Єгоровим [1].

Вибір підсолоджувача був зупинений на широко відомому сахарині натрію. Він має високий коефіцієнт солодкості ($K_{\text{сол}} = 450$), отже, кількість його в сиропі не буде велика. Це важливо, оскільки концентрація ЛР досить висока. Він некалорійний, не впливає на рівень інсуліну, систему травлення, здоров'я зубів. НДР показали, що сироп з 0,15 % цієї ДР має прийнятні смакові характеристики, а збільшення вмісту погіршує смак. Ці дослідження опубліковані нами раніше. [1]

Ароматизатор підбирали на зразках, які отримали найвищий бал при підборі підсолоджувача. Найбільший індекс смакового відчуття отримали склади з 0,2-0,4 % ароматизатора «Суниця 9018396» (фірма «Symrise»). Так як концентрація ЛР висока, оптимальним є вміст 0,2 %, це також не дає надмірного забарвлення [1].

Наступна мета — вибір АК. Згідно з вимогами до ФР [6, 7] і статті 5.1.3. ДФУ [4] на стадії розробки ЛП необхідно довести, що антимікробна активність ЛП або ЛП з відповідним консервантом забезпечує надійний захист від небажаних ефектів, які можуть бути результатом мікробного забруднення ЛП або розмноження в ньому мікроорганізмів при зберіганні та використанні. Для досліджень напрацювали серії ЛП з АК — кислотою сорбіновою (I), метилпарагідроксibenзоатом (II), пропілпарагідроксibenзоатом (III) [2, 11]. Склади представлені в табл. 1.

Таблиця 1

СКЛАДИ СЕРІЙ СИРОПУ ДЛЯ ВИБОРУ АК

Номер серії	Концентрація АК, %			Вміст ЛР і ДР в 100 мл сиропу, г
	I	II	III	
1100507	0,1			Калію аспарагіат 2,33 г, Магнію аспарагіат 2,33 г, Аргініну аспарагіат 22,67 г, Діаргініну сукцинат 18,67 г, Сахарин натрію 0,15 г, Ароматизатор 0,20 г
2100507	0,2			
1040607		0,1		
2300707		0,1	0,025	
2030807		0,2		
1190208		0,2	0,010	
2190208		0,2	0,025	

Приготування серій вели за розробленим нами способом одержання розчину ЛП [1]. Здійснювали двоступеневу фільтрацію, остаточну — через мембранний фільтр з рейтингом пор 1,0 мкм. Сироп фасували у флакони по 100 мл з поліетилену типу ФПР-125 та герметизували кришками поліетиленовими типу КРЗ-25.

Лабораторією мікробіологічних досліджень ДП «ДНЦЛЗ» було проведено вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії зразків. Критерії залежать від виду ЛФ: в ЛП для орального застосування логарифм зниження числа

життєздатних клітин бактерій через 14 діб має становити не менше 3, а грибів - не менше 1, в подальшому ці числа не повинні збільшуватися [4].

При вмісті сорбінової кислоти 0,1 % через 14 діб збільшувалося число життєздатних клітин *S. aureus* і *C. albicans* в порівнянні з вихідним. Через 28 діб збільшувалося число клітин *E. coli*, *P. aeruginosa* і *A. niger* в порівнянні з числом на 14 добу. Тож ефективність антимікробної консервуючої дії не відповідала вимогам ДФУ. Збільшення вмісту цього АК не мало істотного впливу на результат.

При додаванні 0,1 % метилпарагідроксибензоату (с. 1040607) через 14 діб логарифм зниження числа клітин *E. coli*, *C. albicans* і *A. niger* склав 3,87; 1,23 і 1,66 відповідно і надалі не збільшувався. Однак, число клітин *S. aureus* знижувалося незначно (менше, ніж в 10 разів). Число клітин *P. aeruginosa* через 28 діб було значно вище, ніж через 14 діб (логарифм зниження 2,35 і 0,96 відповідно). Отже, антимікробна дія 0,1 % метилпарагідроксибензоату неефективна.

Далі до складу ЛП додатково ввели 0,025 % пропілпарагідроксибензоату. Через 14 діб число клітин *S. aureus*, *P. aeruginosa*, і *C. albicans* знизилося недостатньо (логарифм зниження менш 3, *C. albicans* — менше 1), що не відповідає вимогам.

В зразках з 0,2% метилпарагідроксибензоату виявилось посилення ефективності дії щодо всіх тест-мікроорганізмів. Через 14 і 28 діб не виявлялися *E. coli* і *P. aeruginosa*, логарифми зниження для *C. albicans* (2,47 і 2,51), і *A. niger* (3,80

і 3,59) відповідають вимогам. Але для *S. aureus* через 14 діб логарифм зниження менше 3.

Далі до складу крім метилпарагідроксибензоату з більш високою з досліджених концентрацій (0,2 %) був доданий пропілпарагідроксибензоат (0,01 та 0,025 %). В зразках с. 1190208 через 14 діб логарифм зниження клітин *E. coli* склав 2,63, *P. aeruginosa* — 1,92, що не відповідає вимогам ДФУ. В зразках с. 2190208 спостерігалася достатня ефективність антимікробної консервуючої дії, що дозволило зупинити вибір на цьому складі АК.

При приготуванні с. 2190208 нами було враховано, що ефективність АК доводять при найнижчій, зазначеній в специфікації концентрації, тому розрахункові кількості метил- та пропілпарагідроксибензоату були зменшені на 5 % [7].

Відзначимо, що всі тестовані ДР часто входять в склади сиропів в аналогічних комбінаціях і кількостях, а також в розчини з амінокислотами та їх похідними.

Таким чином нами був вибраний склад ДР. Його прийнятність була підтверджена експериментально при аналізі серій ЛП. Результати представлені в табл. 2.

Зразки ЛП з розробленим складом використовували для подальших аналітичних та фармакологічних досліджень. Складені за результатами цих досліджень таблиці термінів придатності та звіти про клінічні випробування взяті в основу гарантії того, що розроблений ЛП має якість, яка відповідає передбачуваному застосуванню.

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ТРЬОХ СЕРІЙ ЛП З ОБРАНИМ СКЛАДОМ ДР

Найменування показника і норма по МКЯ	Номер серії			
	010509	020509	030509	
Опис	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
Рідина жовтого кольору з фруктовим запахом	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
Ідентифікація	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
pH (5,8 – 7,2)	6,73	6,47	6,50	
Речовини, виявлені нінгідрином ($\leq 0,5\%$)	< 0,5 %	< 0,5 %	< 0,5 %	
Відносна густина (1,153-1,176 г/см ³)	1,167	1,165	1,167	
Кількісний вміст, мг/7,5 мл:				
аргінін	1908,7-2109,7	2019,3	2008,4	2011,3
кислота аспарагінова	981,7-1085,2	1053,8	1042,5	1033,8
кислота янтарна	336,7-372,0	359,2	350,9	361,0
калій-іон	38,2-42,0	41,0	40,8	40,0
магній-іон	14,2-15,7	14,8	14,8	15,1
метилпарагідроксибензоат	14,3-15,7	14,9	15,2	15,1
пропілпарагідроксибензоат	1,80-2,00	1,90	1,91	1,89
Мікробіологічна чистота (ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4, N, категорія 3 А)	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

На підставі вивчення властивостей ДР і експериментальних досліджень запропоновано склад адьювантів для комбінованого ЛП на основі солей амінокислот у вигляді сиропу. Дослідження якості серій ЛП дозволило підтвердити раціональність обраного складу і обґрунтувати межі вмісту ДР.

Результати спостережень за показниками якості під час приготування і зберігання та фармакологічні дослідження свідчать про стабільність ЛП, відповідність вимогам з мікробіологічної чистоти, фізико-хімічним та іншим критеріям МКЯ, відсутність взаємодії між ЛР і ДР, з матеріалами пакування та обладнання, про прийнятні органолептичні властивості, наявність очікуваної фармакологічної дії, відсутність токсичної дії. Отже, вибір ДР проведений згідно вимог до ФР.

Напрямом подальших досліджень було проведення наступних етапів ФР, складання звіту про ФР нового оригінального комбінованого ЛП на основі солей амінокислот у вигляді сиропу для лікування серцево-судинних захворювань. Звіт про ФР необхідний для формування реєстраційного досяє на препарат - комплекту документів, що характеризують ефективність, безпечність та якість ЛП.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Алмакаева Л.Г. Вибір допоміжних речовин для корекції смаку та запаху рідких оральних лікарських засобів на основі амінокислот / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В. // Фармаком. — 2010. - № 2. - С. 53-58.
2. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х. : РИРЕГ, 2001. — 556 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Допов. 2. — Х. : РИРЕГ, 2008. — 608 с.

4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Допов. 4. — Х.: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. — 540 с

5. Ляпунов Н. Новая парадигма фармацевтической разработки, или Почему необходимо инвестировать в фармацевтическую науку / Николай Ляпунов, Елена Безуглая // АПТЕКА online. — 2012. — № 22 (843).

6. Наказ МОЗ № 3 від 04.01.2013 р. «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів». — Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/go/z0425-13>

7. Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація фармацевтичної продукції. — Київ, МОЗ України, 2012. — 728 с.

8. Пат. 90368, Україна, МПК А61К 31/198, А61К 33/06, А61Р 9/00 Композиція для лікування серцево-судинних захворювань і спосіб лікування серцево-судинних захворювань / Алмакаева Л.Г., Бегунова Н.В., Шеїн А.Т. и др. — № а200808052; заявл. 13.06.2008; опубл. 26.04.2010. - Бюл. № 8. - 30 с.

9. Промышленная технология лекарств: Т. 2 / под ред. проф. Чуешова В.И. — Х. : МТК-Книга; Изд-во НФАУ, 2002. — 716 с.

10. Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. — Харьков.: ООО РИРЕГ, 1996.- 784 с.

11. European Pharmacopoeia. — 5th ed. — Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2005. — 2781 p.

УДК 615.451.2:616.076.7:615.071

Н. В. Бегунова

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА. ВЫБОР АДЬЮВАНТОВ
ДЛЯ СИРОПА НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ**

Обоснован рациональный состав вспомогательных веществ для комбинированного лекарственного препарата в виде сиропа на основе солей аминокислот. Выбраны корригенты запаха и вкуса – сахарин натрия и ароматизатор пищевой «Земляника», а также антимикробные консерванты - метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат. Изучено их влияние на качество сиропа и установлены оптимальные количества. Проведенные исследования являются обязательной частью фармацевтической разработки препарата.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, вспомогательные вещества, сироп.

UDK 615.451.2:616.076.7:615.071

N. V. Begunova

**PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT.
CHOICE OF ADJUVANTS FOR THE SYRUP BASED ON AMINO ACIDS**

Rational composition of adjuvants for the combined medication as a syrup based on salts of amino acids has been substantiated. Corrigrants of odor and taste such as sodium saccharin and flavoring food “Strawberry”, and the antimicrobial preservatives such as methylparahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate have been selected. Their effect on the quality of the syrup has been studied and optimal quantity has been studied. Studies are a mandatory part of the pharmaceutical drug development.

Key words: pharmaceutical development, adjuvants, syrup.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4,

Науково-дослідна лабораторія
парентеральних і оральних рідких
лікарських засобів НФаУ

Тел. +38 (066) 727 13 73; факс: +38 (057) 68 56 71

E-mail: begunovagncls@mail.ru

Надійшла до редакції:

20.05.2014