

М. С. АЛМАКАЄВ, С. М. ГУБАРЬ, Н. В. ДВІНСЬКИХ

Національний фармацевтичний університет

МЕТОДОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО РОЗРОБКИ СПЕЦИФІКАЦІЙ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ НА ОСНОВІ ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

Важливим етапом у комплексі науково-дослідних робіт по створенню нового лікарського препарату є стандартизація, яка включає встановлення вимог до якості використовуваних субстанцій. В Україні введений в дію ряд нормативних документів зі стандартизації АФІ і готових лікарських засобів, гармонізованих з документами Європейського Союзу. Серед них є ряд документів, що регламентують реєстрацію АФІ, вимоги до їх якості та рекомендації до розробки специфікацій на діючі речовини.

Метою роботи є розробка методологічного підходу до стандартизації субстанцій на основі уридину та цитидину, які використовуються як діючі речовини нових комбінованих препаратів у формі розчину для ін'єкцій і капсул. А також проведення комплексу робіт з визначення набору і критеріїв показників якості, вибір або розробку методик їх контролю для внесення в специфікації.

Результати. Для встановлення послідовності дій при розробці специфікацій на АФІ розроблені алгоритми визначення необхідного набору показників якості для специфікацій з урахуванням виду ЛФ і групування цих показників за типами залежно від наявності уніфікованих методик для їх контролю. Встановлені критерії прийнятності та верифіковані методики для показників, для яких існують уніфіковані методики, що не потребують змін, а саме: «Опис», «Важкі метали», «Залишкові кількості органічних розчинників (етанолу)». Для показників «Ідентифікація», «Прозорість розчину», «Кольоровість розчину» і «рН» доопрацьовані наявні уніфіковані методики та встановлені критерії.

Висновки. На основі методологічного підходу до стандартизації субстанцій на основі уридину та цитидину визначений набір показників якості для їх контролю, проведено їх систематизацію, визначені критерії прийнятності та методики проведення випробувань. Складені розділи специфікацій, які будуть використані для вхідного контролю субстанцій і включені в розділ S реєстраційного досьє формату ЗТД.

Ключові слова: специфікація; показники якості; активні фармацевтичні інгредієнти; уридин; цитидин

M. S. ALMAKAEV, S. M. GUBAR, N. V. DVINSKYKH

National University of Pharmacy

DEVELOPMENT OF THE ALGORITHM FOR STANDARDIZATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS ON THE BASIS OF NUCLEOTIDES

An important step in the complex of research work on the creation of a new drug is the standardization or determination of the quality of the substances used. In Ukraine, a number of regulatory documents on the standardization of APIs and finished medicines, harmonized with the documents of the European Union are put into action. There are number of documents regulating the registration of API, requirements for their quality and recommendations for the development of specifications for active substances.

Aim. To develop a methodological approach to the standardization of substances based on uridine and cytidine used as active components for new combined medicines in the form of injection solution and capsules. As well as carrying out a complex of works to determine the set and criteria of quality indicators, the choice or development of methods for their control for inclusion in the specifications.

Results. To establish the sequence of actions in the development of specifications for APIs, algorithms have been developed for determining the required set of indicators for specifications, taking into account the type of dosage form and grouping these indicators by type, depending on the availability of standardized methods for their control. Eligibility criteria were established and methods were verified for indicators for which there are standardized methods that do not require changes – these are “Description”, “Heavy metals”, “Residual amounts of organic solvents (ethanol)”. For the indicators “Identification”, “Solution transparency”, “Solution color” and “pH”, the existing unified methods are refined and criteria were established.

Conclusions. Based on the methodological approach to the standardization of substances on the basis of uridine and cytidine, a set of indicators of quality for their control was determined, they were systematized, eligibility criteria and test methods were defined. Sections of specifications that will be used for input control of substances and included in section S of the registration dossier of the OTD format were compiled.

Key words: specification; indicators; active pharmaceutical ingredients; uridine; cytidine

М. С. АЛМАКАЕВ, С. Н. ГУВАРЬ, Н. В. ДВИНСКИХ
Национальный фармацевтический университет

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ СПЕЦИФИКАЦИЙ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ

Важным этапом в комплексе научно-исследовательских работ по созданию нового лекарственного препарата является стандартизация или определение качества используемых субстанций. В Украине введен в действие ряд нормативных документов по стандартизации АФИ и готовых лекарственных средств, гармонизированных с документами Европейского Союза. Среди них есть ряд документов, регламентирующих регистрацию АФИ, требования к их качеству и рекомендации к разработке спецификаций на действующие вещества.

Целью работы является разработка методологического подхода к стандартизации субстанций на основе уридина и цитидина, которые используются как действующие вещества новых комбинированных препаратов в форме раствора для инъекций и капсул. А также проведение комплекса работ по определению набора и критериев показателей качества, выбор или разработка методик их контроля для внесения в спецификации.

Результаты. Для установления последовательности действий при разработке спецификаций на АФИ разработаны алгоритмы определения необходимого набора показателей для спецификаций с учетом вида лекарственной формы и группировки этих показателей по типам в зависимости от наличия унифицированных методик для их контроля. Установлены критерии приемлемости и верифицированы методики для показателей, для которых есть унифицированные методики, не требующие изменений, а именно: «Описание», «Тяжелые металлы», «Остаточные количества органических растворителей (этанол)». Для показателей «Идентификация», «Прозрачность раствора», «Цветность раствора» и «рН» доработаны имеющиеся унифицированные методики и установлены критерии.

Выводы. На основе методологического подхода к стандартизации субстанций на основе уридина и цитидина определен набор показателей качества для их контроля, они систематизированы, определены критерии приемлемости и методики проведения испытаний. Составлены разделы спецификаций, которые будут использованы для входного контроля субстанций и включены в раздел S регистрационного досье формата ОТД.

Ключевые слова: спецификация; показатели; активные фармацевтические ингредиенты; уридин; цитидин

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Основним компонентом лікарського препарату (ЛП), який впливає на його якість, ефективність і безпеку, є активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). До складу комбінованих ЛП входять два або більше АФІ, фармакологічний ефект яких може бути направлений на один або кілька аспектів патогенетичного процесу. При цьому АФІ можуть мати фізико-хімічні властивості як подібні, так і різко відмінні.

При розробці нових комбінованих ЛП для лікування захворювань периферичної нервової системи нами використовуються субстанції, що чинять нейротропну дію, але які раніше не були зареєстровані в Україні.

Тому важливим етапом у комплексі НДР зі створення нового ЛП є стандартизація, яка включає встановлення якості використовуваних субстанцій відповідно до визначених стандартів

[1, 2], без чого неможлива їх реєстрація в Україні і, в кінцевому рахунку, реєстрація та виробництво нового ЛП.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Захворювання периферичної нервової системи серед населення складають близько 50 % всіх захворювань, тобто посідають перше місце за поширеністю. Лікування таких захворювань має бути системним і багатоцільовим. Відомі дослідження, присвячені комплексному лікуванню неврологічних порушень з використанням препаратів піримідинових нуклеотидів (цитидину, уридину), вітамінів групи В, знеболюючих лікарських речовин тощо [3-6].

Однак на фармацевтичному ринку України та за кордоном немає готових препаратів, що містять комбінацію нуклеотидів з вітамінами

і лікарськими речовинами інших фармакологічних груп. Але широко використовується ряд препаратів на основі тільки піримідинових нуклеотидів для парентерального і орального застосування. В Україні зареєстровані препарати «Нуклео Ц.М.Ф. форте» у формі ліофілізату для розчину для ін'єкцій і капсул та «Келтикан» у формі капсул. Вітчизняних препаратів з аналогічними АФІ немає [3-7].

У деяких літературних джерелах міститься інформація про фізико-хімічні властивості піримідинових нуклеотидів і їх солей, вітамінів групи В та інших можливих компонентів комбінації [8-10]. Однак питання контролю якості АФІ на основі нуклеотидів, які можуть бути застосовані для створення стабільних ЛП для ін'єкцій, практично не висвітлені.

В Україні розроблений і введений в дію ряд нормативних документів (НД) зі стандартизації АФІ і готових лікарських засобів (ЛЗ), гармонізованих з НД Європейського Союзу (ЄС), ІСН, РІС, РІС/С. Ці документи актуалізуються відповідно до стратегії інтеграції України в ЄС. Серед цих НД є ряд документів, що регламентують реєстрацію АФІ і вимоги до їх якості. Рекомендації до розробки специфікацій на діючі речовини, які входять у розділи «S» і «Фармацевтична розробка» реєстраційного досьє формату ЗТД, наведені в Настанові 42-3.2: 2004. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності [1, 2, 11, 12].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Субстанції солей нуклеотидів уридину і цитидину, які в якості діючих речовин входять до складу нових комбінованих препаратів нейротропної дії, не описані в Державній фармакопеї України (ДФУ), Європейській Фармакопеї (ЄФ) та інших зарубіжних фармакопеях і не зареєстровані в Україні [7, 13, 14].

Тому для використання зазначених субстанцій для фармацевтичної розробки (ФР) і скла-

дання розділів реєстраційного досьє на новий ЛЗ необхідно встановити набір показників якості для них, обґрунтувати критерії їх прийнятності та вибрати методики випробувань для включення в специфікації на ці діючі речовини [1].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТИ

Метою роботи є стандартизація субстанцій динатрієвих солей уридину і цитидину, які були обрані в якості діючих речовин для введення до складу комбінованих препаратів у формі розчину для ін'єкцій і капсул.

Для досягнення мети необхідно розробити методологічний підхід і скласти алгоритм проведення комплексу робіт, що включає визначення набору і критеріїв показників якості, вибір або розробку методик їх контролю, внесення їх в специфікації вхідного контролю.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження є субстанції уридин-5'-монофосфату динатрієвої солі (УМФ) і цитидин-5'-монофосфату динатрієвої солі (ЦМФ).

Уридин-5'-монофосфат, динатрієва сіль (Uridine Monophosphate Disodium Salt). Хімічна назва (IUPAC): disodium [(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxypyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxoxolan-2-yl]methyl phosphate. Молекулярна маса – 368,15. Емпірична формула $C_9H_{11}N_2Na_2O_9P$. Структурна формула представлена на рис. 1 (а) [8-10].

Цитидин-5'-монофосфат, динатрієва сіль (Cytidine 5'-Monophosphate Disodium Salt). Хімічна назва (IUPAC): disodium [(2R,3S,4S,5R)-5-(2-oxo-4-amino pyrimidin-1-yl)-3,4-dihydroxoxolan-2-yl]methyl phosphate. Молекулярна маса – 367,16. Емпірична формула $C_9H_{12}N_3Na_2O_8P$. Структурна формула представлена на рис. 1 (б) [8-10].

Досліджувані АФІ – динатрієві солі цитидин-5'-монофосфату і уридин-5'-монофосфату є солями слабких органічних кислот і сильної основи (натрію гідроксиду), мають схожу хімічну структуру, подібні фізико-хімічні властивості.

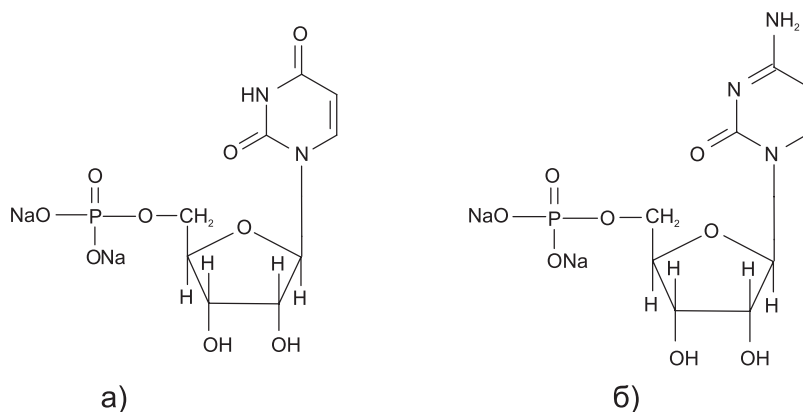


Рис. 1 Структурні формули УМФ (а) і ЦМФ (б)

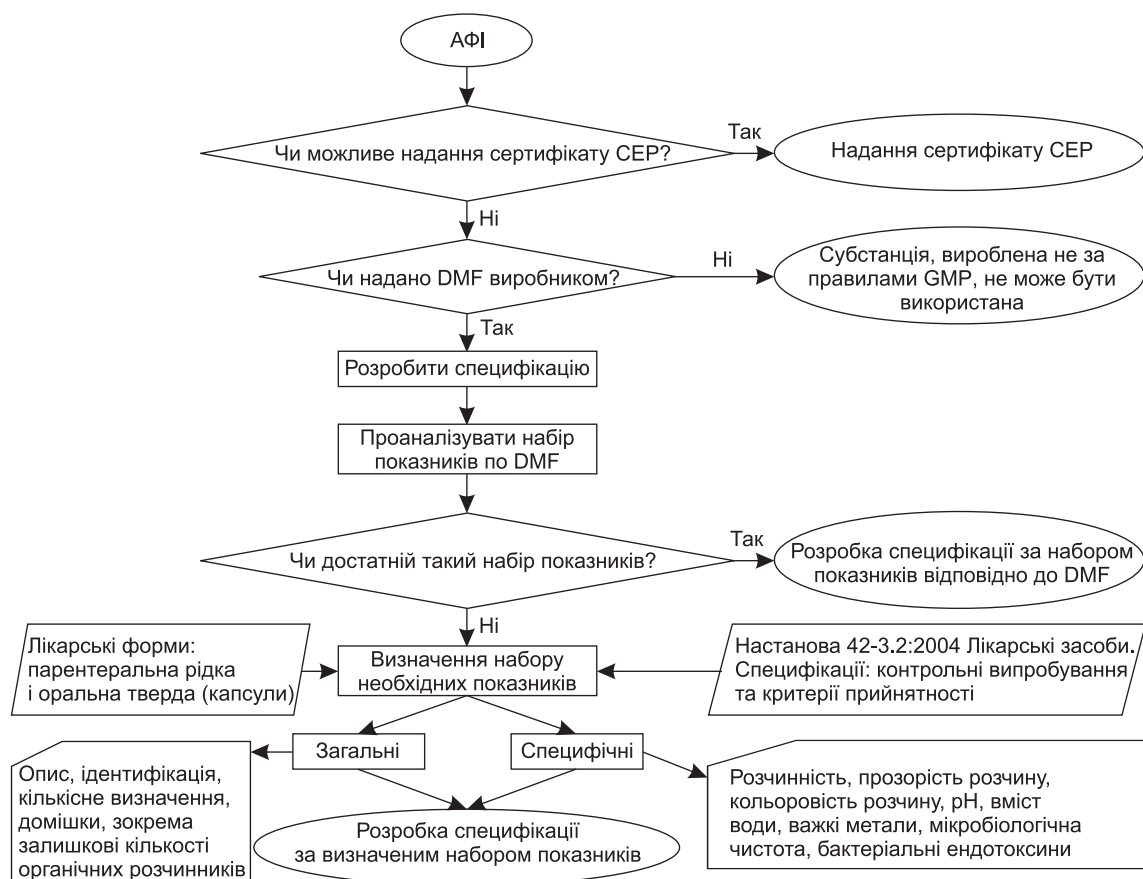


Рис. 2 Алгоритм визначення необхідного набору показників для складання специфікації на АФІ для парентеральної рідкої і оральної твердої ЛФ

Для досліджень використовували субстанції уридин-5'-монофосфат динатрієвої солі (серії 111020, 111021, 111022) та цитидин-5'-монофосфат динатрієвої солі (серії 111017, 111018, 111019) виробництва фірми «Шанхай Оріфарм Ко. Лтд.», Китай. Якість субстанцій регламентовано виробником і описано в майстер-файлах препаратів (Drug Master File – DMF).

Для проведення випробувань були використані прилади: УФ спектрофотометр SPECORD 200 фірми «Analytikjena», Німеччина; Фур'є-ІК спектрометр TENSOR 27 фірми «BRUKER», Німеччина; титратор автоматичний «870KF Titrino plus» фірми «Metrohm», Швейцарія; рН-метр «Seven Easy» фірми «Mettler-Toledo GmbH», Китай; ваги електронні AB 204 фірми «Mettler-Toledo GmbH», Швейцарія.

Для встановлення послідовності дій при розробці специфікацій на АФІ нами були розроблені алгоритми визначення необхідного набору показників для специфікацій (з урахуванням виду ЛФ) і угруповання цих показників за типами залежно від наявності уніфікованих методик для їх контролю (рис. 2, 3).

Відповідно до діючої НД [1, 2, 11, 12] інформація про АФІ може подаватися в регуля-

торні органи у вигляді Сертифікату відповідності Європейської Фармакопеї (СЕР), DMF (Drug Master File) або розділу «S», складеного заявником готового лікарського засобу, який забезпечує подачу повного дос'є на діючу речовину безпосередньо в регуляторний орган.

Аналіз інформації, наведеної у відкритій частині DMF, що стосується властивостей, показників якості та методів контролю для УМФ і ЦМФ, показав, що для використання обраних субстанцій для ФР необхідна розробка і складання специфікацій контролю якості заявником, оскільки надати СЕР неможливо, а контроль якості виключно за параметрами, встановленими виробником, може призвести до небезпечних наслідків для якості готового ЛЗ в плані стабільності, ефективності та безпеки.

З урахуванням показників і критеріїв прийнятності, встановлених виробником і зазначених у відкритій частині DMF, і відповідно до Настанови 42-3.2: 2004 [1] та алгоритму (рис. 2) був встановлений набір критеріїв, яким повинні відповідати досліджувані субстанції для внесення в специфікації, необхідні для контролю АФІ і їх реєстрації. Критерії, розділені на загальні та специфічні [1], вказані на рис. 2.

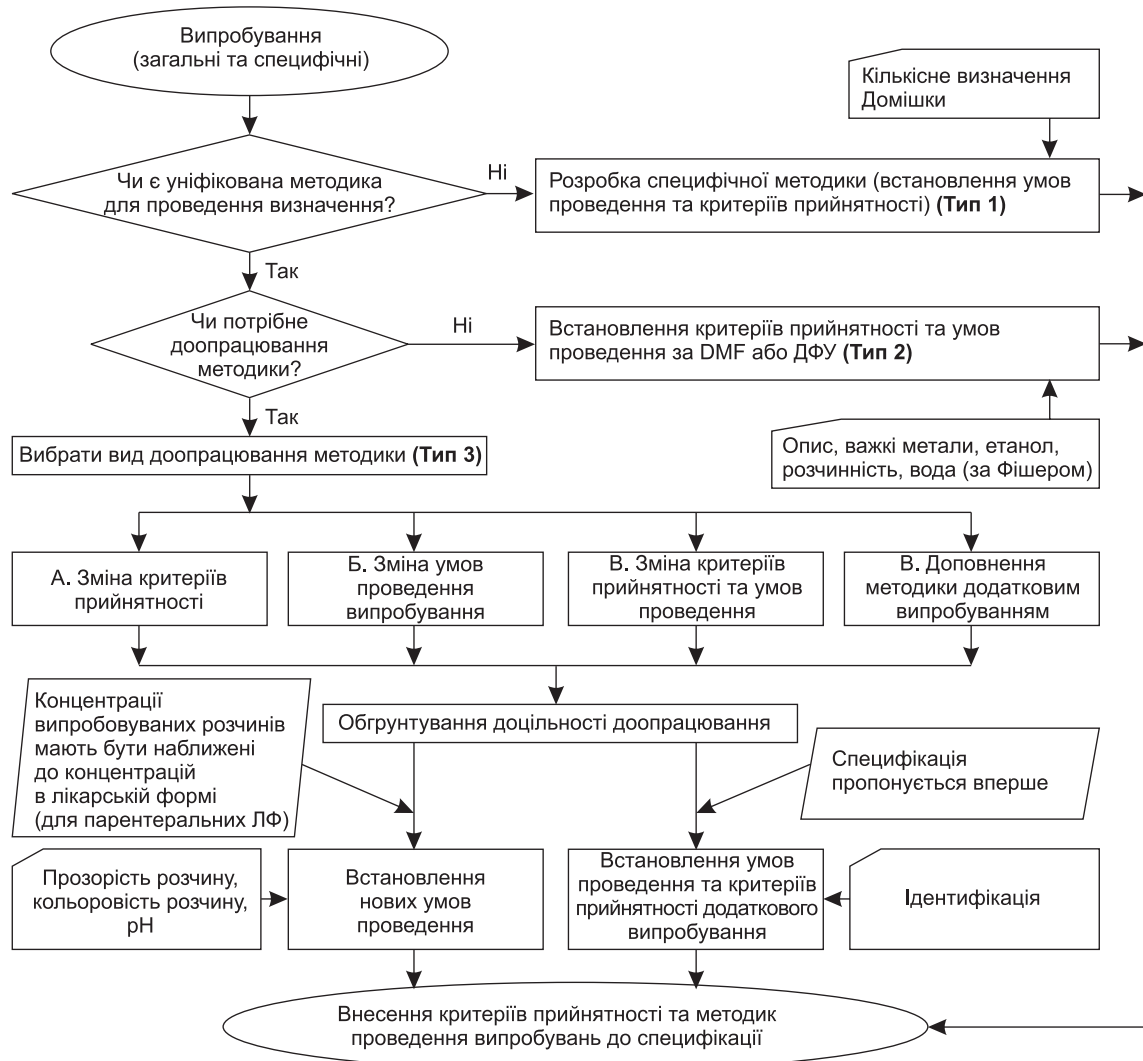


Рис. 3 Алгоритм групування показників якості відповідно до наявності або відсутності уніфікованих методик випробувань

Згідно з DMF виробництво цих АФІ виконується з дотриманням правил GMP, якість готового продукту контролюється методами, описаними в Китайській фармакопеї (КФ). Набір показників якості, критерії та методи контролю, наведені в DMF для УМФ і в DMF для ЦМФ, подібні.

Методики проведення загальних і специфічних випробувань, які вносяться в специфікації для контролю і реєстрації АФІ, повинні бути описані в ДФУ або ЄФ, а для тих, які не описані, необхідна верифікація наведених в DMF або розробка нових методик і їх валідація.

Відповідно до наявності або відсутності уніфікованих методик випробувань для встановленого набору показників якості вони були згруповані в три типи, що відображено в алгоритмі на рис. 3.

Далі в цій роботі представлені НДР з розробки специфікацій для УМФ і ЦМФ в частині

показників, віднесених до типів 2 і 3, а саме з показників типу 2 (використання уніфікованої методики без змін) – це «Опис», «Важкі метали», «Залишкові кількості органічних розчинників (етанол)». З показників типу 3 (використання уніфікованої методики з доопрацюванням) розроблені специфікації «Ідентифікація», «Прозорість розчину», «Кольоровість розчину» і «рН».

Аналіз показника «Опис». Зразки субстанцій УМФ і ЦМФ за фактичними даними представляли собою кристалічні порошки майже білого кольору. Спостереження за візуальними характеристиками (фізичний стан, колір) під час зберігання (при умовах, регламентованих виробником – при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці) не виявили змін. Дані представлені в табл. 1. У специфікації розділ внесений в редакції, наведених в табл. 2.

Контроль неорганічних домішок, зокрема важких металів, специфічний і необхідний для

**ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ СУБСТАНЦІЙ УМФ І ЦМФ ПРИ ЗБЕРІГАННІ
(СЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ 3-Х СЕРІЙ КОЖНОЇ)**

Найменування показників	Метод контролю	Термін спостереження, міс.	Результати контролю			
			УМФ		ЦМФ	
Опис	Візуальний	0; 6; 12; 18; 24; 30	Майже білий кристалічний порошок		Майже білий кристалічний порошок	
Ідентифікація	1. ДФУ, 2.2.24 2. ДФУ, 2.2.25 3. ДФУ 2.3.1	0; 6; 12; 18; 24; 30	1. Відповідає 2. Максимум при 263 нм 3. Реакція на натрій позитивна		1. Відповідає 2. Максимум при 280 нм 3. Реакція на натрій позитивна	
Прозорість розчину	ДФУ, 2.2.1	0; 6; 12; 18; 24; 30	Прозорий		Прозорий	
Кольоровість розчину	ДФУ, 2.2.2	0; 6; 12; 18; 24; 30	Безбарвний		Безбарвний	
Важкі метали, ppm	ДФУ, 2.4.8, метод А	0; 6; 12; 18; 24; 30	Менше 20		Менше 10	
Залишкові кількості органічних розчинників (етанол)	ДФУ, 2.4.24, 5.4, 2.2.28	0; 6; 12; 18; 24; 30	Не знайдено		Не знайдено	
рН	ДФУ, 2.2.3		1 %	5 %	1 %	5 %
		0	8,02±0,02	8,02±0,02	8,31±0,02	8,33±0,02
		6	8,02±0,02	8,02±0,02	8,33±0,02	8,32±0,02
		12	8,04±0,01	8,04±0,01	8,29±0,01	8,34±0,01
		18	8,02±0,02	8,02±0,02	8,31±0,02	8,33±0,02
		24	8,03±0,02	8,03±0,02	8,30±0,02	8,32±0,02
		30	8,03±0,01	8,03±0,01	8,32±0,01	8,33±0,01

контролю якості АФІ, які будуть використані для парентеральних ЛФ у вигляді розчинів. Це обумовлено властивістю важких металів каталізувати окиснювально-відновні реакції, що ведуть до окиснення та інших деструктивних змін багатьох АФІ [15]. Для контролю важких металів застосована методика ДФУ, 2.4.8, метод А. Нормування домішки запропоновано залишити на рівні, встановленому виробником, оскільки він відповідає цим вимогам для багатьох інших АФІ [13, 14]. При дослідженні трьох серій кожної субстанції під час зберігання були отримані результати, які підтвердили експериментально запропонований рівень (табл. 2).

Лікарські речовини, при виробництві або очищенні яких використовуються органічні розчинники, необхідно контролювати на вміст залишкових кількостей цих розчинників. Згідно з рекомендаціями Настанови 42-3.2:2004 такий контроль повинен входити в категорію «Домішки», що є частиною загальних випробувань.

При виробництві УМФ і ЦМФ згідно з описом технологічного процесу в DMF використовується органічний розчинник – етанол (96 %). Згідно з ДФУ, 5.4 етанол відноситься до 3 класу – малотоксичні розчинники. Граничні концентрації таких домішок у лікарських субстанціях в кількості, що відповідає 5000 ppm (0,5 %), є прий-

нятими без обґрунтування [13]. У специфікації на субстанції УМФ і ЦМФ включені такі ж критерії контролю на залишкові кількості етанолу, тобто цей показник відноситься до типу 2 (рис. 3).

Визначення проводили методом ГРХ. Підбір хроматографічних умов проводили таким чином, щоб забезпечити достатню чутливість для визначення етанолу. Хроматограми розчину порівняння етанолу і випробовуваного розчину УМФ представлені на рис. 4. Для ЦМФ отримані подібні результати. Дані наведені в табл. 2.

Далі представлені дані з розробки специфікацій для УМФ і ЦМФ в частині показників, віднесених до типу 3.

Показник «Ідентифікація» використаний для підтвердження хімічної структури субстанції і підібраний таким чином, щоб його специфічність підтверджувала відміну ідентифікованої речовини від близько споріднених за структурою сполук.

Оскільки субстанції ЦМФ і УМФ раніше не були зареєстровані в Україні, для їх ідентифікації крім застосованого в DMF методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях нами використаний додатково метод абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області (ДФУ, 2.2.24). Запропоновано використовувати порівняння ІЧ-спектра суб-

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ДЛЯ КОНТРОЛЮ СУБСТАНЦІЙ УМФ І ЦМФ

№ з/п	Показники	Критерії прийнятності	
		УМФ	ЦМФ
1	Опис	Білий або майже білий кристалічний порошок	Білий або майже білий кристалічний порошок
2	Ідентифікація	1. ІЧ-спектр субстанції по положенню основних смуг поглинання повинен відповідати ІЧ-спектру стандарту уридин-5'-монофосфат динатрієвої солі. 2. УФ-спектр поглинання 0,002 % розчину субстанції в 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти в області від 220 нм до 350 нм повинен мати максимум поглинання при довжині хвилі 262 ± 2 нм. 3. Характерна реакція (а) на натрій	1. ІЧ-спектр субстанції по положенню основних смуг поглинання повинен відповідати ІЧ-спектру стандарту цитидин-5'-монофосфат динатрієвої солі. 2. УФ-спектр поглинання 0,002 % розчину субстанції в 0,01 М розчині хлористоводневої кислоти в області від 220 нм до 350 нм повинен мати максимум поглинання при довжині хвилі 280 ± 2 нм. 3. Характерна реакція (а) на натрій
3	Прозорість розчину	1 % розчин повинен бути прозорим або за ступенем каламутності не перевищувати еталон І	1 % розчин повинен бути прозорим або за ступенем каламутності не перевищувати еталон І
4	Кольоровість розчину	1 % розчин субстанції у воді повинен бути безбарвним або за ступенем забарвлення не перевищувати еталон В ₉	1 % розчин субстанції у воді повинен бути безбарвним або за ступенем забарвлення не перевищувати еталон В ₉
5	Важкі метали	Не більше 10 ppm	Не більше 20 ppm
6	Залишкові кількості органічних розчинників (етанол)	Не більше 5000 ppm (0,5 %)	Не більше 5000 ppm (0,5 %)
7	pH	7,0-8,5	8,0-9,5

станції ЦМФ в диску з калію бромідом (1:200) з ІЧ-спектром робочого стандартного зразка (WS) ЦМФ фірми-виробника субстанції.

В ІЧ-спектрах субстанції ЦМФ (знімали для висушеної і не висушеної субстанції) і стандарту спостерігався збіг усіх смуг поглинання (рис. 5). Чітко виражені характеристичні смуги поглинання, що відповідають структурним фрагментам молекули – це смуги $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$ (валентні коливання подвійного зв'язку C=O) і $\sim 1080 \text{ cm}^{-1}$ (ОН-групи рибози).

Аналогічні дослідження проводили і для субстанції УМФ. Для ідентифікації субстанції УМФ

порівнювали ІЧ-спектр в диску з калію бромідом (1:200) з ІЧ-спектром WS УМФ фірми-виробника субстанції. В ІЧ-спектрах субстанції (висушеної і не висушеної) і стандарту спостерігався збіг усіх смуг поглинання (рис. 6). Чітко були виражені характеристичні смуги поглинання, що відповідають структурним фрагментам молекули, такі як $\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$ (2- і 4-оксо), $\sim 1080 \text{ cm}^{-1}$ (ОН-групи рибози).

Як зазначено вище, в DMF для ідентифікації досліджуваних АФІ використаний метод абсорбційної спектроскопії в ультрафіолетовій і видимій областях. Цей метод описаний

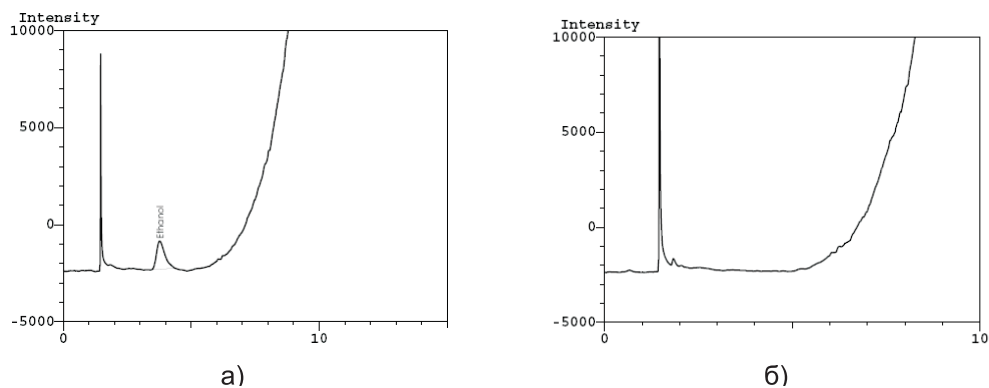


Рис. 4 Хроматограми: а) – розчину порівняння етанолу, б) – випробовуваного розчину уридин-5'-монофосфату динатрієвої солі

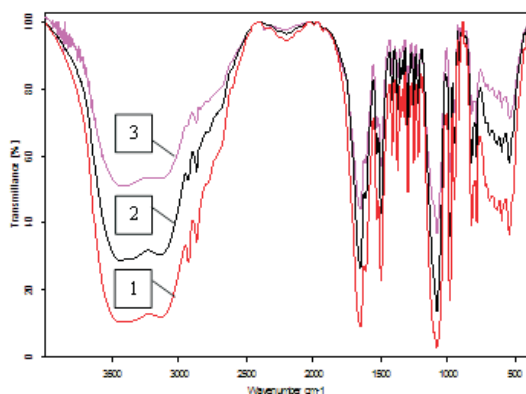


Рис. 5 Накладання ІЧ-спектрів стандарту і субстанції ЦМФ в диску з калію бромідом (1:200) в інтервалі 400-4000 см^{-1} :
1 – спектр стандарту, 2 – спектр субстанції ЦМФ, 3 – спектр субстанції ЦМФ після висушування

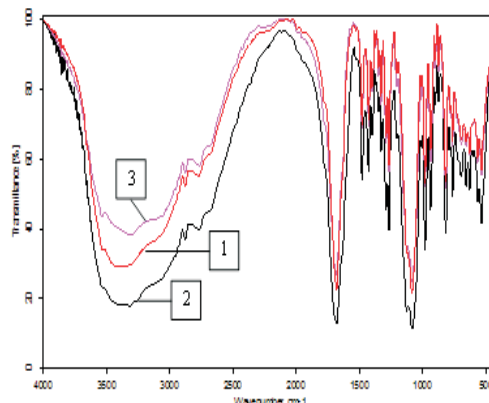


Рис. 6 Накладання ІЧ-спектрів стандарту і субстанції УМФ в диску з калію бромідом (1:200) в інтервалі 400-4000 см^{-1} :
1 – спектр стандарту, 2 – спектр субстанції УМФ, 3 – спектр субстанції УМФ після висушування

в ДФУ, 2.2.25 [13]. Нами вивчені УФ-спектри поглинання розчинів субстанцій ЦМФ і УМФ в області від 220 до 350 нм. Зразки досліджуваної субстанції ЦМФ мали максимум поглинання при 280 ± 2 нм, субстанції УМФ – при 263 ± 2 нм (рис. 7). Максимуми поглинання розчинів стандартів знаходяться при таких же значеннях довжин хвиль.

Оскільки досліджувані АФІ є динатрієвими солями нуклеотидів, у розділ «Ідентифікація» внесено випробування на натрій, описане в ДФУ (п. 2.3.1) – характерна реакція (а) на натрій.

Проведена робота дозволила довести хімічну структуру речовин за допомогою ІЧ-спектрів, а в розділі специфікацій «Ідентифікація» встановити два взаємодоповнюючих способи перевірки автентичності для солей УМФ і ЦМФ і визначити спосіб ідентифікації катіону. Остаточні редакції розділів для внесення в специфікації для УМФ і ЦМФ представлені в табл. 2.

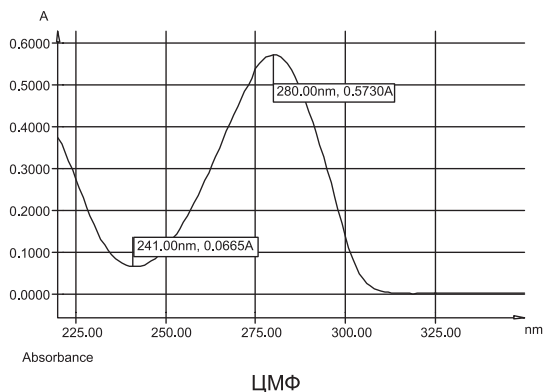
Згідно з алгоритмом (рис. 3) до показників типу 3 також відносяться «Прозорість розчи-

ну», «Кольоровість розчину», «рН», які входять у набір специфічних критеріїв для субстанцій, що використовуються для приготування парентеральних ЛЗ. Для уніфікованих методик їх визначення нами були змінені умови проведення випробувань.

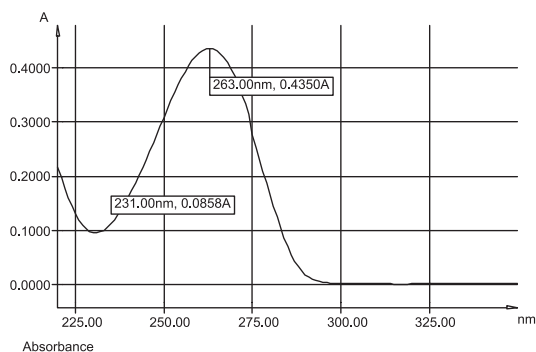
Визначення зазначених показників рекомендується проводити у водних розчинах субстанцій, концентрація яких наближена до концентрацій цих речовин у ЛФ, що виготовляється з них. За даними DMF визначення проводять для 5 %-них розчинів субстанцій УМФ і ЦМФ.

Визначення прозорості і кольоровості проводили для 1 % розчинів 3-х серій субстанцій УМФ і ЦМФ, приготованих на воді, вільній від діоксиду вуглецю Р (ДФУ). Результати випробувань наведені в табл. 1.

Показник рН середовища є важливою характеристикою хімічних властивостей речовини. На підставі експериментальних досліджень 1 % і 5 % розчинів УМФ і ЦМФ запропоновано проводити нормування рН для 1 % водних



ЦМФ



УМФ

Рис. 7 УФ-спектри поглинання 0,002 % розчинів субстанцій ЦМФ і УМФ в 0,01 М розчині кислоти хлористоводневої в області від 220 до 350 нм

розчинів як і при визначенні прозорості і кольоровості розчинів. Результати випробувань наведені в табл. 1.

На підставі вимог нормативних документів, даних виробника та отриманих експериментальних результатів складені специфікації за деякими загальними і специфічними критеріями контролю субстанцій УМФ і ЦМФ, віднесених нами за алгоритмом, представленим на рис. 3, до типів 2 і 3. Дані про них наведені в табл. 2.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Проаналізовані літературні дані та нормативна документація фірми-виробника та проведено вивчення фізико-хімічних характеристик субстанцій діючих речовин УМФ і ЦМФ.
2. Розроблено алгоритми визначення необхідного набору показників якості для специфікацій речовин, які є діючими в парентеральній ЛФ, і групування цих показників за

типами залежно від наявності уніфікованих методик для їх контролю.

3. Визначений набір показників якості для контролю субстанцій УМФ і ЦМФ. Визначені критерії прийнятності та методики проведення випробувань для загальних показників якості субстанцій «Опис» і «Ідентифікація» і для специфічних показників «Прозорість розчину», «Кольоровість розчину», «рН», «Важкі метали», «Залишкові кількості органічних розчинників».
4. Складені розділи за вказаними показниками для специфікацій, які будуть використані для вхідного контролю субстанцій УМФ і ЦМФ, включені в розділ S реєстраційного досьє формату ЗТД.
5. Визначені напрямки подальших досліджень з розробки методик для решти показників типів 1 та 2 згідно з розробленими алгоритмами з метою складання специфікацій контролю для субстанцій УМФ і ЦМФ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. СТ-Н М ОЗУ 42-3.2:2004 Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – К.: МОЗ України, 2004. – 38 с.
2. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. О. Ляпунов [та ін.]. – К.: МОЗ України, 2011. – 42 с.
3. Котенко, Е. Роль пиримидиновых нуклеотидов в лечении пораженной периферической нервной системы / Е. Котенко // Медична газета «Здоров'я України». – Тематичний номер «Неврологія». – 2011. – ІНФОМЕДІА. – С. 15–16.
4. Левин, О. С. Полинейропатии / О. С. Левин. – М.: МИА, 2005. – 496 с.
5. Морозова, О. Г. Полинейропатии в соматической практике / О. Г. Морозова // Внутренняя медицина. – 2007. – № 4 (4). – С. 37–39.
6. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain / N. Attal, G. Cruccu, M. Haanpaal et al. // Eur. J. of Neurol. – 2006. – № 13. – P. 1153–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>
7. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>
8. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.
9. Химическая энциклопедия: в 5 т. / И. Л. Кнунянц и др. – М.: Сов. энцикл., 1990. – Т. 2. – 671 с.
10. Nucleoside analogues. Chemistry, biology and medical applications / ed. by R. T. Walker. – N.Y.-L, 1979. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9137-5>
11. Стандартизація фармацевтичної продукції: нормативні документи МОЗ України: в 2 т. / М. О. Ляпунов [та ін.]. – К.: Моріон, 2014. – Т. 1. – 1509 с.
12. Стандартизація фармацевтичної продукції: нормативні документи МОЗ України: в 2 т. / М. О. Ляпунов [та ін.]. – К.: Моріон, 2016. – Т. 2. – 709 с.
13. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
14. European Pharmacopoeia. – 9th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2016. – 4016 p.
15. Технология и стандартизация лекарств // Сборник научных трудов. – Т. 2. – Х.: ИГ «Рирег», 2000. – 784 с.

REFERENCES

1. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O., Takhtaulova, N., Pidpruzhnykov, Yu., Lytvynenko, N. (2004). *ST-N MOZU 42-3.2:2004 Likarsjki zasoby. Specyfikaciji: kontroljni vyprobuvannja ta kryteriji pryjnjatnosti*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 38.

2. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O., Takhtaulova, N., Pidpruzhnykov, Yu., Lytvynenko, N. (2011). ST-N MOZU 42-3.0:2011 Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). Kyiv: MOZ Ukrainy, 42.
3. Kotenko, E. (2011). *Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy». Tematychnyi nomer «Nevrolohiia». INFOME-DIIA*, 15–16.
4. Levin, O. S. (2005). *Polineiropatii*. Moscow: MIA, 496.
5. Morozova, O. G. (2007). *Vnutrenniaia meditsina*, 4(4), 37–39.
6. Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jense, T. S., Nurmikko, S., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*, 13, 1153–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>
7. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at: <http://www.drlz.kiev.ua>
8. Knorre, D. G., Myzina, C. D. (2000). *Biologicheskaia khimiia*. Moscow: Vysshiaia shkola, 479.
9. Knuniantc, I. L. (1990). *Khimicheskaia entciklopediia: (Vols. 5). Sovremennaia entciklopediia, 2*. Moscow: 671.
10. Walker, R. T., De Clercq, E., & Eckstein, F. (Eds.). (1979). *Nucleoside Analogues. Chemistry, biology and medical applications*. N.Y.-L., 444. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-9137-5>
11. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Hudz, N., Zakrevska, Ya. (2014). *Standartyzatsiia farmatsevtichnoi produktsii: normatyvni dokumenty MOZ Ukrainy, (Vols. 2)*. Kyiv: Morion, 1, 1509.
12. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Hudz, N., Zakrevska, Ya. (2016). *Standartyzatsiia farmatsevtichnoi produktsii: normatyvni dokumenty MOZ Ukrainy, (Vols. 2)*. Kyiv: Morion, 2, 709.
13. *Derzhavna farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3)*. (2015). Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”. (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovej farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”, 1, 1128.
14. *European Pharmacopoeia 9.0 [9th edition]*. (2016). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 4016.
15. Georgievskij, V. P., Konev, F. A. (Eds.) (2000). *Tehnologija i standartizacija lekarstv. Sbornik nauchnyh trudov, 2*. Kharkiv: IG «Rireg», 784.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: parenteral@nuph.edu.ua

Національний фармацевтичний університет

Алмакаев М. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>)

Губарь С. М. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5434-9502>)

Двінських Н. В. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>)

Надійшла до редакції 09.09.2019 р.