

В.А. Шевченко, В.С. Бондарь, Т.Д. Губченко

Некоторые аспекты фармацевтической разработки парентерального лекарственного средства «Милдрокард»

*Институт повышения квалификации специалистов фармации
Национального фармацевтического университета, г. Харьков*

Ключові слова: милдронат, контейнери, поліетилен, ін'єкційний розчин, склад, рН розчину.

Ключевые слова: милдронат, контейнеры, полиэтилен, инъекционный раствор, состав, рН раствора.

Key words: mildronat, containers, polyethylene, injection solution, composition, pH solution.

Описано підходи до фармацевтичної розробки препарату стосовно визначення оптимальних меж рН розчину милдронату. Вивчено стабільність розчину в ампулах з критичними значеннями рН середовища.

Приведены подходы к фармацевтической разработке препарата относительно определения оптимальных пределов рН раствора милдроната. Изучена стабильность раствора в ампулах с критическими значениями рН среды.

The approaches to the developing of determination of optimal pH intervals for the mildronat solution were described in this article. The stability solution in ampules with critical values of pH was studied.

Широко распространенный в странах СНГ препарат милдронат является эффективным лекарственным средством метаболической терапии ряда заболеваний, в патогенезе которых важное звено занимает ишемия тканей [1–4,16].

Последние десятилетия ознаменовались возрождением интереса к препаратам, оказывающим позитивное влияние на метаболизм сердечной мышцы в условиях гипоксии как к средствам патогенетической терапии ишемической болезни сердца. Толчком к изменению представлений о роли цитопротекторов в терапии ишемической болезни сердца послужили новые данные о нарушениях метаболизма в ишемизированной сердечной мышце, а также разработка на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств, таких как триметазидин, милдронат, мексикор и др. [2–6].

Инъекционный раствор милдроната выпускают в настоящее время в стеклянных ампулах по 5 мл. В последние годы в фармацевтической индустрии наблюдается рост производства инъекционных растворов лекарственных средств в первичной пластиковой упаковке для одноразового использования. Основными преимуществами пластиковых ампул являются безопасное использование без загрязнения, исключение повреждения во время использования и вероятности порезов и уколов пальцев, извлечение содержимого без использования иглы, исключение возможности попадания в раствор бактерий, частиц стекла или пластика, удобные и безопасные условия транспортировки.

Международные производители парентеральных препаратов (AstraZeneca (Швеция), B. Braun Melsungen AG (Германия), Euro-Med Laboratories Phill, Inc. (Филиппины), Marck Biosciences LTD (Индия)) широко используют указанные пластиковые ампулы объемом от 2 до 10 мл при выпуске многих инъекционных препаратов (магния сульфат, диклофенак, лидокаин и др.).

Технологические и потребительские преимущества одноразовых пластиковых ампул свидетельствуют о

целесообразности их внедрения при производстве инъекционного препарата милдроната в Украине.

Цель работы

Проведена фармацевтическая разработка парентерального лекарственного средства на основе милдроната под названием милдрокард, раствор для инъекций, 100 мг/мл в полиэтиленовых ампулах по 5 мл, выпуск которого осуществляется на ООО «НИКО» (г. Макеевка, Украина).

Материалы и методы исследования

При разработке состава и технологии получения раствора в качестве активной субстанции использовали 3-(2,2,2-триметилгидразиний)-пропионата дигидрат (Милдроната дигидрат) производства фирмы «Chemrio International Limited», Китай. Милдроната дигидрат описан в Государственной фармакопее Российской Федерации, 12 изд., с. 585 под названием Мельдоний, в ведущих фармакопеех (BP, USP, EP и др.) и в ГФУ субстанция не описана [7–13].

Качественный и количественный состав данного лекарственного средства разработан в результате изучения данных специализированной литературы и проведения экспериментальной работы.

Для выбора оптимального состава и получения стабильной инъекционной лекарственной формы исследовали физико-химические и технологические свойства субстанции Милдроната дигидрата.

Результаты и их обсуждение

Милдронат является производным гидразиния и пропионовой кислоты [14,15]. По химическим свойствам достаточно стабилен в различных средах, кроме сильно щелочных значений рН среды, не подвергается деструктивным превращениям. Исходя из указанных фактов, в состав лекарственной формы на его основе в виде раствора для инъекций не вводили стабилизаторы или другие вспомогательные вещества.

Одним из основных физических параметров при создании парентеральной лекарственной формы на основе

Таблица 1

Показатели качества раствора милдроната 10% в ампулах с критическими значениями pH среды

Показатели	Время наблюдения	Номера серий			
		4	5	6	7
pH	начальное	6,24	7,32	8,25	9,15
	12 мес. хранения	6,44	7,51	8,43	9,37
Прозрачность	начальное	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
	12 мес. хранения				
Цветность	начальное	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный	Бесцветный
	12 мес. хранения				
Механические включения	начальное	Отсутствие	Отсутствие	Отсутствие	Отсутствие
	12 мес. хранения				
Количественное содержание милдроната (от 0,09 до 0,11 г/мл)	начальное	0,101	0,105	0,099	0,101
	12 мес. хранения	0,100	0,103	0,101	0,101

Милдроната дигидрата является оптимальное значение pH среды, при котором сохраняется стабильность активного ингредиента.

Пределы pH для препарата-аналога «Милдронат, раствор для инъекций» составляют 7,0–9,0. Следовательно, критические значения pH для разрабатываемого препарата «Милдрокард» должны быть ниже и выше этих пределов. С целью уточнения этого интервала проведены исследования растворов милдроната 10% с различными значениями pH, которые достигали добавлением различных количеств 1 М раствора натрия гидроксида (ГФУ, 4.2.2) или 1 М раствора кислоты хлористоводородной (ГФУ 4.2.2) [11].

Приготовленные растворы фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм. Фильтратом наполняли полиэтиленовые ампулы по 5,3 мл, герметизировали их и стерилизовали при 100°C в течение 30 мин. За образцами проводили наблюдение в течение наблюдаемого срока хранения (12 мес.). Результаты исследований представлены в *таблице 1*.

В результате проведенных исследований установлено, что растворы с критическими значениями pH не изменяют своих физико-химических характеристик, таких как прозрачность, цветность, количественное содержание действующего вещества, отсутствие механических включений в растворе. При этом наблюдается тенденция к некоторому повышению pH растворов в полиэтиленовых ампулах после стерилизации.

Выводы

При приготовлении раствора необходимо контролировать уровень pH, который должен быть ниже предполагаемого верхнего предела 9,0, чтобы при хранении его уровень не превысил установленные в НТД нормы.

Так как препарат предполагается вводить внутривенно, наиболее приемлемым является уровень pH, близкий pH крови (около 7,4). Поэтому нижний предел уровня pH для препарата 7,0 является приемлемым как с химической, так и с физиологической точки зрения.

На основе полученных результатов и изучения данных научной литературы для препарата «Милдрокард, раствор для инъекций» установлены пределы pH 7,0–9,0.

Список литературы

1. Эффективность использования препарата метаболитического действия Милдронат в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у больных с ишемической болезнью сердца и ее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудов, уровень инсулина и кортизола / А.В. Курята, В.П. Гейченко, Л.М. Мужчиль, И.Л. Караванская // *Ліки України*. – 2011. – №4. – С. 107–112.
2. Недошивин А.О. Миокардиальный цитопротектор милдронат в терапии ИБС / А.О. Недошивин // *Гриндекс ваш надежный партнер*. – 2005. – №2. – С. 7.
3. Гейченко В.П. Возможности использования метаболитического корректора Милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / Гейченко В.П., Курята А.В., Мужчиль О.В. // *Медицина неотложных состояний*. – 2007. – Т. 8, №1. – С. 73–78.
4. Чекман И.С. Кардиопротекторы – клинико-фармакологические аспекты / Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. // *Український медичний часопис*. – 2005. – №6. – С. 18–25.
5. Нетяженко В.З. Выбор метаболической терапии при лечении больных с ишемической болезнью сердца / Нетяженко В.З., Мальчевская Т.И., Мишанич Г.И. и др. // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – №7. – С. 8.
6. Лишневская В.Ю. Метаболическая терапия у пациентов старшего возраста с ИБС / Лишневская В.Ю. // *Кровообіг та гемостаз*. – 2006. – №1. – С. 54–58.
7. Государственная фармакопея СССР – XI изд. – М.: Медицина, 1990. – 397 с.
8. British Pharmacopoeia. – V. 1, 2. – 2001. – 2639 p.
9. The United States Pharmacopoeia / The National Formulary/ USP 30/NF 25. – Rockville: United States Pharmacopoeial Convention Inc., 2007. – 3553 p.
10. European Pharmacopoeia. – 6th ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2008. – V. 1 – 1084 p.
11. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: ООО PIPEГ, 2001. – 531 с.
12. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Дополнения 1. – Харків: Видавнична група «PIPEГ», 2004. – 494 с.
13. Державна Фармакопея України / Державне підприємство

- «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е вид., Дополнения 2. – Харків, 2008. – 620 с.
14. Яновская Л.А. Аммониевые соединения. Органический синтез в двухфазных системах / Яновская Л.А., Юфит С.С. – М., 1982. – 235 с.
15. Пат. 2114822 RU, МПК C07C243/40. Способ получения дигидрата 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата / Лопырев В.А. (RU), Комаров В.Г. (RU), Воронков М.Г. (RU) и др.; заявитель и патентообладатель Иркутский институт органической химии СО РАН; Российский государственный медицинский университет; Товарищество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «Искра» (RU). – № 95118258/04; заявл. 27.11.1998; опубл. 10.07.1998. – 10 с.
16. Дядык А.И. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике / Дядык А.И., Багрий А.Э. – Донецк: Изд-во «Регион», 2005. – 552 с.
-

Сведения об авторах:

Шевченко В.А., к. фарм. н., доцент каф. технологии и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Бондарь В.С., д. фарм. н., профессор каф. токсикологической химии НФаУ.

Губченко Т.Д., к. фарм. н., доцент каф. технологии и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации, НФаУ.

Надійшла в редакцію 18.04.2012 р.