

**Анотація**  
**аспіранта кафедри косметології і ароматології**  
**Снегирьової Дар'ї Володимирівни**  
**за темою дисертаційної роботи «Розробка складу і стандартизація**  
**технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію»**

*Снегирьова Д.В.* Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226-Фармація. – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вибору якісного та кількісного складу комбінованих оральних розчинів (ОР) з органічними солями магнію, розробці та стандартизації технології одержання цих препаратів.

Аналіз літературних даних показав, що у складі лікарських препаратів (ЛП) на українському фармацевтичному ринку значно переважають активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) магнію першого покоління, тобто неорганічні – гідроксид, карбонат, сульфат. Наукові дослідження доводять, що вищий рівень біодоступності мають саме сполуки магнію (Mg-C) другого покоління, тобто органічні солі, такі як аспарагінат, лактат, підолат тощо. З іншого боку, важливим є той факт, що наявність ізомерних форм для однієї сполуки визначає направленість та ефективність її дії. Відомо, що L-форми є більш спорідненими до людського організму і, відповідно, мають вищу фармакологічну дію. При аналізі магнієвмісних лікарських препаратів (Mg-ЛП) українського ринку відзначено значне переважання у складі препаратів рацематів над індивідуальними сполуками L-структури.

Як відомо, створенню лікарського засобу (ЛЗ) передують пошук та вибір фізіологічно активних сполук. Тому першим етапом експериментальних досліджень був синтез магнієвих солей молочної та підолатової кислот.

Для синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів – магнію L-лактату ( $Mg(L-ЛАК)_2$ ) та магнію L-підолату ( $Mg(L-ПД)_2$ ) – була розглянута та проаналізована наукова література щодо методів їх одержання. В широкому масиві досліджень було відзначено ряд недоліків, як в лабораторному, так і промисловому масштабах. Вони свідчили про необхідність удосконалення технологій в багатьох напрямках. До таких недоліків належать: багатостадійність процесу отримання, використання пожежо- та вибухо-небезпечних розчинників, наявність в цільовому продукті домішок, недостатність даних для визначення відповідності отриманого продукту вимогам Європейської Фармакопеї (ЄФ).

В основу синтезу  $Mg(L-ЛАК)_2$  нами закладена типова реакція нейтралізації L-молочної кислоти (L-МК) магнію оксидом ( $MgO$ ) у водному середовищі, що перебігає в одну технологічну стадію. Експериментальним шляхом були встановлені оптимальні умови синтезу та висушування солі.

Синтезовано сіль  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  та підтверджено її аналітичну якість. Визначені та проаналізовані зовнішній вигляд, розчинність солі, проведена ідентифікація, кількісне визначення та інші параметри згідно ЄФ. Додатково, для підтвердження належності сполуки до L-ізомерів, визначене питоме оптичне обертання за методикою ЄФ для речовин у розчині.

Отримання магнію  $Mg(L-ПД)_2$  ми пропонуємо здійснити початковою нейтралізацією  $MgO$  L-глутаміновою кислотою (L-ГЛУ) у водному середовищі при помірному нагріванні з подальшою реакцією циклодегідратації отриманої солі при підвищених температурах і отримання концентрованого розчину цільового продукту.

Синтезовано концентрат  $Mg(L-ПД)_2$  за допомогою простої технології та визначено аналітичну якість отриманого продукту згідно з показниками монографії ЄФ на сполуку. Для солі визначені: зовнішній вигляд,

розчинність, ідентифікація, кількісний вміст та інші параметри. За допомогою методу рідинної хроматографії (РХ) вивчена кількість супутніх домішок: домішка В та загальна кількість інших домішок без урахування  $\text{NO}_3^-$ . Домішка В, яка регламентується ЄФ як не більше 1.0%, не була виявлена в концентраті взагалі, що свідчить про якість і чистоту отриманого  $\text{Mg}(\text{L-ПД})_2$ . Концентрат використовують в подальшому при розробці технології ОР.

Здійснено фармацевтичну розробку і стандартизацію ОР на основі солей магнію, а саме: генеричного препарату покращеної якості – «Маг-М6693» в однодозових ампулах по 10 мл та оригінального препарату «Магліцимет» у флаконах по 100 мл. Для визначення технології одержання ОР в першу чергу були обрані АФІ та допоміжні речовини (ДР), вивчені їх фізико-хімічні властивості та можливі фактори нестабільності. Для розчину «Маг-М6693» вибрані такі активні діючі речовини:  $\text{Mg}(\text{L-ЛАК})_2$ ,  $\text{Mg}(\text{L-ПД})_2$ , піридоксину гідрохлорид. Для «Магліцимет» – магнію L-аспарагінат ( $\text{Mg}(\text{L-АСП})_2$ ), магнію L-глутамінат ( $\text{Mg}(\text{L-ГЛУ})_2$ ), гліцин (ГЛІ), метилкобаламін (вітамін  $\text{B}_{12}$ ).

Як відомо, класичним методом приготування рідких лікарських форм є розчинення вихідних АФІ у розчинниках. Особливістю технологій одержання ЛП є те, що  $\text{Mg}(\text{L-ЛАК})_2$  в ОР «Маг-М6693» та  $\text{Mg}(\text{L-АСП})_2$  і  $\text{Mg}(\text{L-ГЛУ})_2$  в ОР «Магліцимет» нами пропонується отримати безпосередньо в реакторі для приготування розчину із вихідних інгредієнтів, відносно низьковартісних речовин. Цей прийом дозволить уникнути декількох технологічних стадій та зменшити витрати на виробництво ЛЗ.

В ході фармацевтичної розробки для ОР «Магліцимет» досліджені особливості одержання  $\text{Mg}(\text{L-АСП})_2$  та  $\text{Mg}(\text{L-ГЛУ})_2$  у водному розчині. На основі теоретичних та експериментальних досліджень встановлені температурні та часові режими отримання солей, визначені межі рН.

Стабільність ЛЗ залежить від багатьох факторів – температури зберігання, впливу світла, навколишнього середовища, способу

приготування, ДР, лікарської форми, первинного пакування тощо. В роботі показано, що амінокислоти (АК) та їх солі можуть окиснюватись у водному середовищі, що потребує обов'язкового введення антиоксиданту. Були проведені дослідження по вибору антиоксидантів для двох ОР. На основі експериментів для обох ЛП обраний антиоксидант натрію метабісульфіт в концентрації 0,15%.

Важливою характеристикою ОР є їх смак і запах, які підвищують комплаєнтність хворих до лікування. Відомо, що солям магнію притаманний гіркуватий присмак. Тому, необхідними компонентами ЛЗ, що розроблялися, були такі ДР, як підсолоджувач і ароматизатор. Нами були проведені окремі дослідження для двох ОР по вибору підсолоджувача в кілька окремих етапів за методиками А.І. Тенцової та І.А. Єгорова. На основі даних анкетування груп добровольців обрані підсолоджувачі та їх концентрації: для «Маг-М6693» – натрію сахаринат в кількості 0.15%, для «Магліцимет» – натрію сахаринат в кількості 0.10%. Також на основі даних анкет обрані ароматизатори: для «Маг-М6693» – вишня і карамель у кількості 0.4% і 0.2% відповідно, для «Магліцимет» – вишня у кількості 0.6%.

Виходячи з того, що в якості первинного пакування для ОР «Магліцимет» слугуватимуть багатодозові флакони по 100 мл, необхідним етапом фармацевтичної розробки був вибір консерванту для збереження стабільності розчину впродовж процесу зберігання та використання. При розробці складу необхідно було обрати мінімальну концентрацію цієї ДР, яка буде достатньою для досягнення необхідного ефекту (згідно Державної Фармакопеї України (ДФУ)). На основі мікробіологічних досліджень обраний калій сорбат в концентрації 0.15%, який забезпечив більш інтенсивну загибель тест штамів бактерій та грибів в досліджуваному ОР.

На основі експериментів, визначені параметри приготування розчинів і порядок введення компонентів, проведений контроль на стадії приготування за такими показниками: рН, кольоровість, відносна густина, кількісний вміст АФІ. Встановлені основні показники якості розчинів підтвердили

придатність розроблених технологій. Паралельно досліджували придатність фільтрів з капрону, нейлону та полієфірсульфону для фільтрації ОР.

Важливим аспектом при створенні ЛЗ є вибір відповідного первинного пакування з урахуванням фізико-хімічних властивостей комбінації АФІ і ДР в обраній лікарській формі. Нами було експериментально доведено придатність всіх видів досліджуваного первинного пакування, а саме: для «Маг-М6693» – однодозових ампул по 10 мл зі скла та полімерних матеріалів, для «Магліцимет» – багатодозових флаконів по 100 мл із помаранчевого скла та поліетилентерефталату. Стабільність ОР вивчали протягом 27 місяців. Встановлено, що показники якості обох ОР у всіх видах первинного пакування не виходили за межі проектів методів контролю якості (МКЯ). В результаті чого, ми рекомендували всі види дослідженого пакування. Паралельно, для ОР «Маг-М6693» в однодозових ампулах, проводили дослідження по вибору режимів стерилізації. В результаті роботи підтверджено придатність і обрано для ОР «Маг-М6693» в ампулах зі скла стерилізацію насиченою парою під тиском при 121 °С протягом 15 хвилин, для ОР «Маг-М6693» в ампулах із поліпропілену стерилізацію текучою парою при 100 °С протягом 30 хвилин.

Узагальнені результати фармакологічних досліджень. Вивчення антистресової активності ОР проводили на моделі гострого іммобілізаційного стресу у щурів. Отримані дані свідчать про перевагу розроблених препаратів над препаратами порівняння, а саме розчинів «Магне-В<sub>6</sub>» та «Магнію сульфат-Дарниця», які вводилися в еквівалентній дозі по магнію. Механізм дії ОР полягає у зменшенні кількості виразкових ушкоджень, які виникли та тлі стресу, а також нормалізації електролітного балансу.

Новизна роботи полягає в наступному. Вперше запропонована оригінальна технологія одержання нового АФІ –  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$ . Якість отриманої солі підтверджена за усіма показниками монографії ЄФ для

аналогічного D,L-ізомеру. Додатково визначено питоме оптичне обертання для нової сполуки.

Розширені наукові знання про синтез АФІ  $Mg(L-ПД)_2$ . Вперше запропонована економічно вигідна технологія одержання сполуки у вигляді концентрату з відносно дешевих інгредієнтів  $MgO$  та L-ГЛУ через утворення проміжного продукту  $Mg(L-ГЛУ)_2$  з подальшою реакцією циклодегідратації при високих температурах. Якість отриманої солі відповідає показникам монографії ЄФ.

Розроблений удосконалений склад ОР «Маг-М6693» в ампулах по 10 мл, у складі якого присутні L-ізомери двох АФІ. Запропонована нова стандартизована технологія одержання розчину з використанням технологічних прийомів, які суттєво знижують вартість лікарського засобу. Розроблений проект МКЯ. Стреспротекторна активність підтверджена результатами фармакологічних досліджень. Таким чином, «Маг-М6693» має покращену якість та нижчу собівартість за відомий аналог.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію одержання ОР «Магліцимет» у флаконах по 100 мл. Обґрунтовані та експериментально визначені межі рН розчину. Новизна складу підтверджена патентом України на корисну модель № 134684, отримано позитивне рішення про видачу патенту на винахід, реєстраційний номер заявки а 2019 00574. Розроблений проект МКЯ на препарат.

Практичне значення роботи полягає в такому. Вперше в Україні створені вітчизняні технології одержання двох комбінованих ОР на основі солей магнію.

Розроблені технологічні параметри отримання  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  та підтверджена висока якість сполуки дозволять здійснювати синтез солі у виробничих масштабах для виконання програми імпортозаміщення на вітчизняному ринку.

Розроблені технологічні параметри отримання  $Mg(L-ПД)_2$  з якістю відповідно до вимог ЄФ та низькою ціною, дозволять використати

результати наукової роботи для впровадження синтезу солі на вітчизняному ринку.

Обґрунтований та експериментально підтверджений технологічний прийом отримання  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$  можна використати при створенні рідких ЛЗ. Він дозволить суттєво знизити собівартість препарату.

Обґрунтована доцільність впровадження у виробництво і медичну практику ОР на основі солей магнію: «Маг-М6693» та «Магліцимет». На новий ОР розроблені проекти МКЯ та технологічні інструкції.

*Ключові слова:* дефіцит магнію, солі магнію, L-амінокислоти, оральні розчини, фармацевтична розробка, стреспротекторна дія.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Систематизация структуры и синтез магнийсодержащих лекарственных средств и пищевых добавок / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, Н. Ю. Бевз, Л. Г. Алмакаева. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 375-386 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Магния пидолат: технология получения и аналитическое качество / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, Н. Ю. Бевз, Л. Г. Алмакаева. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 2. С. 161-171 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 1. 100 магнийсодержащих лекарственных препаратов украинского фармацевтического рынка / В. П. Снегирев, Л. В. Яковлева, Д. В. Снегирева, Л. Г. Алмакаева. *Вестник фармации*. 2017. Т. 78, № 4. С. 33-43 (Особистий внесок – брала участь у пошуку літератури, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Яковлева Л. В., Снегирева Д. В., Снегирев В. П. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового

препарата. Часть 2. Анализ показателей потребления магнийсодержащих лекарственных средств, применяемых в Украине для комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник фармации*. 2018. Т. 79, № 1. С. 22-31 (Особистий внесок – брала участь у пошуку літератури, узагальненні результатів та підготовці статті).

5. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 3. Результаты экспериментального исследования стресспротекторной активности нового магнийсодержащего препарата «Маг-М6693» на модели острого иммобилизационного стресса у крыс / Л. В. Яковлева, В. П. Снегирев, Д. В. Снегирева, Е. Ю. Кошечая, Л. Г. Алмакаева. *Вестник фармации*. 2018. Т. 81, № 3. С. 65-72 (Особистий внесок – виготовила зразки, брала участь у дослідженнях, узагальненні результатів і підготовці статті).

6. Snehyrova D. V., Almackaeva L. G. Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methylcobalamin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11(2). P. 310-313 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Snehyrova D. V., Almackaeva L. G. Selection of flavoring agents and primary packaging for the combined oral solution named «Maglycimet». *Scientific Journal «ScienceRise*. 2019. № 2(18). P. 4-9 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).

8. Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Вибір технологічних параметрів виготовлення орального розчину на основі солей магнію лактату і магнію підолату. *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 48-54 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).



9. Snehyrova D. V., Almakaieva L. G., Kran O. S. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™. Czech and Slovak pharmacy. 2019. № 68. P. 119-124 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
10. Алмакаєва Л. Г., Снегирьова Д. В. Лікарський засіб у вигляді орального розчину: пат. на корисну модель № 134684 України. № и 2019 00577; заявл. 21.01.2019; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, напрацюванні зразків та оформленні патенту).
11. Технология получения промежуточного продукта эволюции природы – магния S-лактата дигидрата / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, В. В. Котенко, Л. Г. Алмакаева, Н. Ю. Бевз. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 9. С. 87-88.
12. Technology parameters development of magnesium S-lactate dihydrate production from technical products / D. V Snegirova, V. P. Snegirov, L. G. Almakaeva, N. Y. Bevz. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, Харків, 23 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 224.*
13. Synthesis, structure and properties of magnesium chelate complexes of proteinogenic S-amino acids and their mixtures with R-enantiomers / D. V. Snehyrova, V. P. Snehyrov, N. Y. Bevz, L. G. Almakaeva. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, Харків, 21 квітня 2016 р. Харків, 2016. С. 48.*
14. Алмакаєва Л. Г., Снегирева Д. В. Выбор корригентов вкуса для орального раствора в ампулах на основе солей магния. *International Trends in Science and Technology: Proceedings of the International Scientific Conference, Warsaw, October 17, 2017. Vol. 5. P. 66-69.*
15. Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Оральні розчини на основі солей магнію. *Millennium science: Proceedings of XV International scientific*

conference, Morrisville, February 16, 2018. Morrisville, Lulu Press., 2018. P. 184-185.

16. Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Спосіб одержання солі магнію сукцинату для комбінованого орального розчину. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій*: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, Харків, 12-13 квітня 2018 р. Харків, 2018. С. 183.

17. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Подбор оптимальных корригентов вкуса и запаха для орального раствора на основе солей магния в ампулах. *Universum View 2*: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Суми, 19 жовтня 2019 р. Вінниця, «Нілан-ЛТД», 2018. С. 706-707.

18. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Теоретически-экспериментальное обоснование состава орального раствора стресспротекторного действия. *Universum N VIII: Proceedings of International scientific conference*, Raleigh, January 24, 2019. Morrisville, Lulu Press., 2019. P. 53-55.

19. Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Вибір режимів стерилізації орального розчину в ампулах зі скла та поліпропілену. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 14-15 березня 2019 р. Харків, 2019. С. 247.

20. Алмакаєва Л. Г., Снегирьова Д. В., Кран О. С. Розробка способу одержання солі магнію малату у водному середовищі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 7-8 листопада 2019 р. Харків, 2019. С. 58-59.

21. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Разработка состава и технологии получения раствора магния цитрата для орального применения. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 11 березня 2020 р. Харків, 2020. С. 184-185.

22. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Выбор первичной упаковки для орального раствора. *Perspectives of world science and education: abstracts of the 8th International scientific and practical conference, Osaka, April 22-24, 2020.* CPN Publishing Group, 2020. P. 905-909.