

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Снегирьова Дар'я Володимирівна**

УДК 615.451.1.07:546.46:547.466

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального  
розчину на основі солей магнію**

226-Фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Д.В. Снегирьова

Науковий керівник Алмакаєва Людмила Григорівна, доктор фармацевтичних  
наук, професор

Харків – 2020

## АНОТАЦІЯ

*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 ( $Mg(L-ПІД)_2$ ) – 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  $NO_3^-$ . Домішка В, яка регламентується ЄФ як не більше 1.0%, не була виявлена в концентраті взагалі, що свідчить про якість і чистоту отриманого  $Mg(L-ПД)_2$ . 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:  $Mg(L-ЛАК)_2$ ,  $Mg(L-ПД)_2$ , піридоксину гідрохлорид. Для «Магліцимет» – магнію L-аспарагінат ( $Mg(L-АСП)_2$ ), магнію L-глутамінат ( $Mg(L-ГЛУ)_2$ ), гліцин (ГЛІ), метилкобаламін (вітамін  $B_{12}$ ).

Як відомо, класичним методом приготування рідких лікарських форм є розчинення вихідних АФІ у розчинниках. Особливістю технологій одержання ЛП є те, що  $Mg(L-ЛАК)_2$  в ОР «Маг-М6693» та  $Mg(L-АСП)_2$  і  $Mg(L-ГЛУ)_2$  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  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$  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 підсоложувача 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 поліефірсульфону 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 проєктів 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-ГЛЮ через утворення проміжного продукту  $Mg(L-ГЛЮ)_2$  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., Almakaeva 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., Almakaeva 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. № u 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. Alмакаева, 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. Alмакаева. *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. Алмакаева 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. *Научный подход 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.*

## ANNOTATION

*Snehyrova D.V.* Development of the composition and standardization technology of a combined oral solution based on magnesium salts. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a Ph.D in speciality 226 Pharmacy. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2020.

The thesis is devoted to the choice of qualitative and quantitative composition of combined oral solutions (OS) based on organic magnesium salts, and further development of technology and standardization for obtained medicines.

The analysis of literature data showed that the composition of magnesium-contained medicines at the Ukrainian pharmaceutical market is significantly dominated by active pharmaceutical ingredients (API) of the first generation, such as inorganic compounds – hydroxides, carbonates, sulfates. However, scientific studies revealed the highest level of bioavailability for the second generation of magnesium compounds (Mg-C): organic salts such as aspartate, lactate, pidolate etc. Furthermore, it is worth to mention that the presence of the compound isomeric forms determines the direction and effectiveness of its action. For instance, it is known that L-forms are more related to the human body and, accordingly, possess higher pharmacological effects. Nevertheless, during the analysis of magnesium-contained medicines (Mg-M) of the Ukrainian market a significant predominance of racemates over individual L-compounds in their composition was pointed out.

The creation of a medicine is generally preceded by the search and selection of physiologically active compounds. Therefore, the first stage of our experimental research was the synthesis of lactic and pidolic acids magnesium salts.

In order to synthesize active pharmaceutical ingredients – magnesium L-lactate ( $\text{Mg(L-LAC)}_2$ ) and magnesium L-pidolate ( $\text{Mg(L-PID)}_2$ ) – the scientific data on the methods of their obtaining was considered and analyzed. Most of the previous studies contained a number of disadvantages, both laboratory and industrial, such as: multi-stage process, usage of flammable and explosive solvents, the presence of impurities in the target product, lack of information to determine the compliance of the obtained compounds with the requirements of the European Pharmacopoeia (EP). That is why the existed methods of technology required some improvement.

In our research the synthesis of  $\text{Mg(L-LAC)}_2$  was based on a typical neutralization reaction between L-lactic acid (L-LA) and magnesium oxide (MgO) in an aqueous medium through one technological stage. The optimal conditions for salt synthesis and drying were established experimentally.

Mg(L-LAC)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O salt was synthesized and its analytical quality was confirmed. According to the EP appearance, solubility, identification, quantification and other parameters of the obtained salt were determined and analyzed. In addition, to confirm that the compound belongs to L-isomers, the specific optical rotation was determined by the EP method for substances in solutions.

As for Mg(L-PID)<sub>2</sub>, its synthesis was carried out by the initial neutralization of MgO by L-glutamic acid (L-GLU) in aqueous medium under moderate heating, followed by cyclodehydration reaction of the obtained salt at higher temperatures that resulted in the target product concentrated solution.

Thus, Mg(L-PID)<sub>2</sub> concentrate was synthesized using a simple technology and the obtained product analytical quality according to the EP monograph was determined. For this salt also appearance, solubility, identification, quantitative content and other parameters were defined. The amount of related substances (impurity B and the total amount of other impurities excluding NO<sup>3-</sup>) was studied by the liquid chromatography method (LC). Impurity B, which is regulated according to the EP as no more than 1.0%, was not detected in the concentrate at all, which indicates the high quality and purity of the obtained Mg(L-PID)<sub>2</sub>. The concentrate was used later in the development of oral solution technology.

At the next stage of our research pharmaceutical development and standardization of OS based on magnesium salts, namely: generic medicine of improved quality – «Mag-M6693» in 10 ml single-dosage ampoules and the original medicine «Maglycimet» in 100 ml vials. At first to determine the technology of OS obtaining APIs and excipients (Ex) were selected, and then their physicochemical properties were investigated to identify possible instability factors. The following active substances for the «Mag-M6693» solution were selected: Mg(L-LAC)<sub>2</sub>, Mg(L-PID)<sub>2</sub>, pyridoxine hydrochloride. As for «Maglycimet»: magnesium L-aspartate (Mg(L-ASP)<sub>2</sub>), magnesium L-glutamate (Mg(L-GLU)<sub>2</sub>), glycine (GLY), methylcobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) were chosen.

It is widely known that the classic method of liquid dosage forms preparation is based on the dissolution of the original API in appropriate solvents. However, we

assume that  $\text{Mg(L-LAC)}_2$  in OS «Mag-M6693» and  $\text{Mg(L-ASP)}_2$  and  $\text{Mg(L-GLU)}_2$  in OS «Maglycimet» can be obtained directly in the reactor during the solution preparation from the original relatively low-cost substances. Such unusual technique was aimed to avoid several technological stages and reduce the resulting cost of medicine production.

During the OS «Maglycimet» pharmaceutical development the peculiarities of  $\text{Mg(L-ASP)}_2$  and  $\text{Mg(L-GLU)}_2$  obtaining in aqueous solution were investigated. Based on theoretical and experimental data temperature and time modes as well as pH limits of salts obtaining were established.

The stability of medicines depends on many factors, for example, storage temperature, exposure to light, environment, method of preparation, Ex, dosage form, primary packaging etc. According to our investigations amino acids (AA) and their salts can be oxidized in an aqueous medium, which requires the presence of an antioxidant. That is why further studies on the antioxidants choice for the two OS were conducted. Based on experiments for both medicines antioxidant sodium metabisulphite at a concentration of 0.15% was selected.

Another important characteristic of OS is their taste and smell, which increase the compliance of patients to the prescribed treatment. Magnesium salts are known to have a bitter taste. Therefore, the necessary components of the developed medicines were such Ex as a sweetener and a flavoring agent. The individual studies on the choice of a sweetener in several separate stages according to the methods of A.I. Tentsova and I.A. Egorov were made for both OS. Based on the survey data of groups of volunteers sweeteners and their concentrations were selected as follows: for «Mag-M6693» – saccharin sodium (0.15%), for «Maglycimet» – saccharin sodium (0.10%). Also flavoring agents were chosen according to the questionnaires: for «Mag-M6693» – cherry and caramel (0.4% and 0.2% respectively), for «Maglycimet» – cherry (0.6%).

Considering the fact that as the primary packaging for OS «Maglycimet» 100 ml vials were selected, the next necessary stage of pharmaceutical development was the preservative choice in order to maintain the solution stability during the process

of storage and usage. It was necessary to choose the minimum concentration of this Ex, which will be sufficient to achieve the desired effect, during the composition development (according to the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU)). After microbiological investigations potassium sorbate (0.15%) was selected, which provided more intensive death of bacteria and fungi test strains in the studied OS.

The parameters of OS preparation and the order of components introduction were defined during our research. The control at the stage of preparation was based on the following indicators: pH, colour, density, quantitative content of API. The established basic indicators of solutions quality confirmed suitability of the developed technologies. The suitability of caprone, nylon and polyethersulfone filters for OS filtration was investigated simultaneously.

One more important aspect in the medicines creation is the choice of the appropriate primary packaging according to the physicochemical properties of the combination of API and Ex in the selected dosage form. The suitability of all types of the studied primary packaging was experimentally proved, namely: for «Mag-M6693» – glass and polymeric 10 ml single-dose ampoules, for «Maglycimet» – 100 ml multi-dose vials of orange glass and polyethylene terephthalate. The stability of the OS was studied up to 27 months. It was found that the quality indicators of both OS in all types of primary packaging did not exceed values given in the draft methods of quality control (MQC). That is why all types of tested packaging were recommended. At the same time for OS «Mag-M6693» in single-dose ampoules the research on the choice of sterilization regimes was conducted. As a result for OS «Mag-M6693» in glass ampoules sterilization by saturated steam under pressure at 121 °C within 15 minutes was selected, and for OS «Mag-M6693» in polypropylene ampoules the sterilization by liquid steam at 100 °C within 30 minutes was chosen, and the suitability of both methods was confirmed.

Generalized results of pharmacological researches. The study of the anti-stress activity of the OS on a model of acute immobilization stress in rats was performed. The obtained data indicate the advantage of the developed medicines over the comparison drugs, namely the solutions «Magne-B<sub>6</sub>» and «Magnesium sulfate-

Darnitsa». All solutions were administered in an equivalent dose of magnesium. The probable mechanism of OS action can be explained as the reduction of ulcers number that occurred as a result of stress, as well as in the normalization of electrolyte balance.

The novelty of our research is as follows. For the first time an original technology for the new API  $\text{Mg(L-LAC)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  was developed. The quality of the obtained salt was confirmed by all indicators of the EP monograph for a similar D, L-isomer. Additionally, the specific optical rotation for the new compound was determined.

The scientific knowledge about the synthesis of API  $\text{Mg(L-PID)}_2$  was widened. For the first time a cost-effective technology for this compound obtaining in the form of a concentrate from relatively cheap ingredients MgO and L-GLU with formation of the intermediate product  $\text{Mg(L-GLU)}_2$  followed by a cyclodehydration reaction at high temperatures was proposed. The quality of the obtained salt corresponds to the indicators of the EP monograph.

The improved composition of OS «Mag-M6693» in 10 ml ampoules, which contains L-isomers of two API, was developed. A new standardized technology for this solution obtaining using techniques that significantly reduce the cost of the medicine was proposed. The MQC project was developed. Stress-protective activity was confirmed by the results of pharmacological studies. Thus, «Mag-M6693» has improved quality and lower cost than the previously existed analogues.

For the first time the composition and rational technology of OS «Maglycimet» obtaining in 100 ml vials were theoretically and experimentally substantiated. The solution pH limits were justified and experimentally determined. The composition novelty was confirmed by patent for the utility model № 134684 of Ukraine, a positive decision on the issuance of a patent for an invention, registration number of the application a 2019 00574 was received. The MQC project for the medicine was also developed.



The practical significance of the research is as follows. For the first time in Ukraine domestic technologies for two combined OS obtaining based on magnesium salts were created.

The technological parameters of  $\text{Mg(L-LAC)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  production was developed and the high quality of the compound was confirmed, which allow to synthesize above-mentioned salt on a production scale and implement the import substitution program at the domestic pharmaceutical market.

The technological parameters for  $\text{Mg(L-PID)}_2$  obtaining with quality in accordance with the EP requirements and low price, which are the results of our scientific work, can be introduced for this salt synthesis at the domestic pharmaceutical market.

Substantiated and experimentally confirmed technological method of  $\text{Mg(L-ASP)}_2$  and  $\text{Mg(L-GLU)}_2$  obtaining can be used in the creation of liquid medicines in order to significantly reduce the cost of their production.

The advisability of introduction into production and medical practice of OS «Mag-M6693» and «Maglycimet» based on the magnesium salts was substantiated. MQC projects and technological instructions were developed for the new OS.

*Key words:* magnesium deficiency, magnesium salts, L-amino acids, oral solutions, pharmaceutical development, stress-protective action.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 МАГНІЄВМІСНІ СПОЛУКИ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНИЙ СТАН, МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ДЕЯКИХ З НИХ. ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1. Впорядкування асортименту та будови активних фармацевтичних інгредієнтів та харчових добавок з магнієм світового застосування	30
1.2 Лікарські засоби магнію на українському фармацевтичному ринку	37
1.3 Аналіз відомих схем та методів синтезу магнієвих солей протеїногенних амінокислот, молочної та підолатової кислот	42
1.3.1 Аналіз відомих схем та методів синтезу магнієвих солей протеїногенних амінокислот	42
1.3.2 Аналіз відомих методів синтезу магнієвих солей молочної кислоти	45
1.3.3 Методи синтезу магнієвих солей підолатової кислоти	49
1.4 Традиційні і новітні технології отримання оральних розчинів	54
Висновки до розділу 1	62
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	65
2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень	65
2.2 Об'єкти досліджень	70
2.3 Методи досліджень	75

2.3.1	Фізичні, хімічні та фізико-хімічні методи досліджень	75
2.3.2	Фармако-технологічні випробування	94
2.3.3	Біологічні методи	96
2.3.4	Фармакоекономічні методи	97
2.3.5	Фармакологічні дослідження	98
Висновки до розділу 2		100
РОЗДІЛ 3	АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СПОЖИВАННЯ ДЕЯКИХ МАГНІЄВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В УКРАЇНІ	101
3.1	Аналіз споживання деяких магнієвмісних лікарських препаратів	101
Висновки до розділу 3		110
РОЗДІЛ 4	СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ МАГНІЄВИХ СОЛЕЙ КИСЛОТ	112
4.1	Розробка основних параметрів технології одержання нового АФІ – Магнію біс(2S)-лактату дигідрату (магнію L-лактату дигідрату)	112
4.2	Розробка технології отримання магнію підолату та визначення його якості	118
Висновки до розділу 4		122
РОЗДІЛ 5	РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ МАГНІЮ	125
5.1	Визначення якісного та кількісного складу оральних розчинів	125
5.1.1	Вибір та обґрунтування складу оральних розчинів	125
5.1.2	Особливості фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів	130

5.2	Обґрунтування способу одержання оральних розчинів та вибір допоміжних речовин	136
5.2.1	Визначення способу отримання солей магнію	136
5.2.2	Обґрунтування вибору допоміжних речовин	138
5.2.2.1	Вибір антиоксиданту	138
5.2.2.2	Вибір коригентів смаку: підсолоджувача та ароматизатора	142
5.2.2.3	Вибір консерванту для орального розчину «Магліцимет»	147
5.3	Розробка і стандартизація технології одержання комбінованих оральних розчинів на основі солей магнію	153
5.3.1	Визначення технології приготування розчинів	153
5.3.2	Вибір оптимального фільтруючого матеріалу	158
5.3.3	Вибір режиму стерилізації орального розчину «Маг-М6693»	161
5.3.4	Дослідження по вибору первинного пакування	164
5.4	Технологічний процес одержання оральних розчинів на основі солей магнію	168
5.5	Дослідження стреспротекторної активності оральних розчинів на основі солей магнію	176
	Висновки до розділу 5	183
	ВИСНОВКИ	188
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	191
	ДОДАТКИ	210

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АК – амінокислота;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАД – біологічно активна добавка;

ВО – вода очищена;

ГЛІ – гліцин;

ДР – допоміжна речовина;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

ЄС – Європейський Союз;

ЄФ – Європейська Фармакопея;

ЛП – лікарський препарат;

ЛЗ – лікарський засіб;

МКЯ – методи контролю якості;

НС – нервова система;

ОР – оральний розчин;

ПАК – протеїногенна амінокислота;

РХ – рідинна хроматографія;

ТШХ – тонкошарова хроматографія;

ХД – харчова добавка;

L-АСП – L-аспарагінова кислота;

L-ГЛУ – L-глутамінова кислота;

L-МК – L-молочна кислота;

L-ПД – L-підолатова кислота;

Mg-АФІ – магнієвмісний активний фармацевтичний інгредієнт;

Mg-ЛП – магнієвмісний лікарський препарат;

Mg-С – магнієвмісна сполука;

Mg(L-АСП)<sub>2</sub> – магнію L-аспарагінат;

Mg(L-ГЛУ)<sub>2</sub> – магнію L-глутамінат;

Mg(L-ЛАК)<sub>2</sub> – магнію L-лактат;

$\text{Mg(L-ПД)}_2$  – маґнію L-підолат;

$\text{MgO}$  – маґнію оксид;

WHO – World Health Organization.

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Магній, точніше його катіон ( $Mg^{2+}$ ), є одним з найважливіших біогенних незамінних (які не синтезуються в організмі) елементів. Найбільша його концентрація локалізується у кістках (53%) та м'язах (27%). Менша частка знаходиться у м'яких тканинах (19.2%), еритроцитах (0.5%), сироватці крові (0.3%). Загальний вміст в організмі людини складає близько 24 г (1 моль) на 70 кг.

За даними інституту мікроелементів ЮНЕСКО, дефіцит магнію викликає схильність до артеріальної гіпертонії, ожиріння, остеопорозу, аритмії, цукрового діабету, жовчнокам'яної хвороби, розладу циклу у жінок, мігрені, синдрому гіперактивності у дітей і так далі. Недостатність елементу може бути причиною зниження розумової працездатності, дратівливості, розвитку втоми, безсоння тощо. Ці дані підтверджені сотнями досліджень по всьому світу. З 1994 року World Health Organization (WHO) класифікувало «недостатність магнію» як захворювання, яке має свій код.

В сучасному світі існує ряд факторів, які призводять до дефіциту вищезгаданого елементу. Першим комплексом факторів є умови життя – стрес, зловживання алкоголем, тяжка фізична робота та ін. Другий комплекс – неправильне та незбалансоване харчування. Основними недоліками сучасного харчування є висока калорійність, рафіновані (технологічно оброблені, очищені від клітковини) продукти, переважання тваринних жирів і трансжирів, велика кількість хімічних синтетичних барвників, консервантів, розпушувачів, підсилювачів смаку, надлишок кухонної солі. З іншого боку, ми отримуємо в недостатній кількості рослинну їжу, клітковину, рибу, а отже, і багато нутрієнтів. Третій комплекс – патологічні процеси в організмі. Сюди відносяться такі хвороби, як хронічна серцева недостатність, сахарний діабет, ожиріння, гіпертиреоз тощо. В окремий комплекс причин недостатності елементу можливо виділити терапію ЛЗ – прийом діуретиків, серцевих

глікозидів, антибіотиків, кортикостероїдів, оральних контрацептивів, гормональної терапії, протизапальних засобів, імунодепресантів тощо. Всі вищезгадані групи ЛПП призводять до дефіциту магнію в організмі.

Також існує ряд фізіологічних станів, які супроводжуються підвищеною потребою у магнії: вагітність, годування грудьми, період інтенсивного росту і дозрівання, літній вік, важка фізична праця і фізичні навантаження у спортсменів, емоційне напруження, недостатній сон.

Названі вище, а також інші відомі дані про біохімічний вплив магнію та проблеми, які в наш час виходять на перше місце означають, що прийом Mg-ЛПП є життєво важливим і дана група засобів необхідна для нормального функціонування організму людини в цілому.

Незважаючи на різноманітність препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку, Mg-ЛПП дублюють фармакологічну дію один одного, мають обмежений спектр цієї дії якщо розглядати окремий препарат (хоча на сьогодні відомо близько 30 її видів), до медичного та харчового застосування в Україні дозволені далеко не всі світові магнієвмісні активні фармацевтичні інгредієнти (Mg-АФІ), у складі ЛЗ переважають АФІ неорганічної природи, в той час, коли до організму людини більш спорідненими є органічні сполуки.

Тому актуальними є питання удосконалення складу і технології вже існуючих і розробка нових Mg-ЛПП, з широким спектром фармакологічної дії, з більшою біодоступністю, ефективністю, безпечністю і, водночас, з мінімальною побічною дією.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного Фармацевтичного Університету (НФаУ) за темами: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945) та «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і



стандартизація технології рідких лікарських засобів для парентерального та орального застосування» (№ державної реєстрації 0118U000096).

### **Мета і завдання дослідження**

Мета дослідження – фармацевтична розробка науково обґрунтованого складу та промислової технології виробництва ОР на основі солей магнію в однодозових ампулах та багатодозових флаконах стреспротекторної дії.

Для досягнення цієї мети були сформульовані такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити дані наукової літератури щодо Mg-C, які дозволені до медичного і харчового застосування в ряді розвинених країн світу та в Україні; проаналізувати та систематизувати Mg-ЛП вітчизняного фармацевтичного ринку;
- узагальнити та проаналізувати відомі методи синтезу: магнієвих солей протеїногенних амінокислот (ПАК), магнію лактату, магнію підолату;
- розробити методи та синтезувати магнієві солі L-МК та підолатової кислоти (L-ПД), дослідити їх аналітичну якість;
- вивчити можливість комбінації діючих речовин з метою обґрунтування складу одержання ОР на основі солей магнію;
- вивчити фізико-хімічні властивості ДР та обґрунтувати якісний і кількісний склад для ОР;
- розробити та стандартизувати технологію одержання ОР на основі солей магнію;
- узагальнити результати фармакологічних досліджень;
- розробити відповідну нормативну документацію та провести апробацію технології в промислових умовах.

*Об'єкт дослідження* – діючі речовини (солі магнію), L-МК, L-ПД, L-ГЛУ, L-аспарагінова кислота (L-АСП), піридоксину гідрохлорид, ГЛІ, метилкобаламін, ДР для ОР; процес синтезу магнієвих солей молочної та підолатової кислот.

*Предмет дослідження* – розробка оптимальних умов протікання реакцій отримання магнієвих солей та аналітична якість одержаних сполук. Розробка складу і стандартизація промислової технології виробництва ОР з солями магнію.

### **Методи дослідження**

При виконанні роботи були застосовані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах тощо), фізичні (гравіметрично визначали втрату в масі при висушуванні, за допомогою пікнометра визначали відносну густину, досліджували однорідність маси доз та об'єм вмісту упаковки), фізико-хімічні фармакопейні методи. Якісний та кількісний склад солей, АФІ та ОР досліджували за допомогою наступних фізико-хімічних методів: поляриметрія, тонкошарова хроматографія (ТШХ), РХ, комплексонометрія, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях. Потенціометрично визначали рН для сполук та ОР. Фармако-технологічні методи застосовували для дослідження впливу фільтруючих матеріалів на показники якості ОР та вибору коригуючих речовин. При аналізі споживання магнієвмісних ЛЗ використовували АТС/DDD-методологію. Мікробіологічні дослідження проводили *in vitro*. Фармакологічні дослідження проводили *in vitro* та *in vivo*. Обробку експериментальних даних здійснювали за допомогою методів математичної статистики.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Запропонований оригінальний метод синтезу АФІ –  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  із  $MgO$  та L-МК за допомогою реакції нейтралізації у водному середовищі. Доведена аналітична якість отриманої солі згідно вимог ЄФ. Додатково визначене питоме оптичне обертання. Запропонований метод відрізняється простотою в технологічному виконанні, відсутністю пожежо- та вибухо-небезпечних речовин та високим виходом.

Розширені наукові знання про синтез  $Mg(L-ПД)_2$ . Запропонований удосконалений метод синтезу магнію підолату у вигляді концентрату для подальшого використання у складі рідких ЛЗ. Синтез здійснюють 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.

Розроблена та стандартизована технологія одержання генеричного препарату покращеної якості «Маг-М6693», підготовлений проєкт МКЯ на ЛЗ.

Вперше розроблено оригінальний склад ЛП «Магліцимет», розроблена та стандартизована технологія отримання ЛЗ, підготовлений проєкт МКЯ та технологічний регламент. Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 134684, отримано позитивне рішення про видачу патенту на винахід, реєстраційний номер заявки а 2019 00574.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Запропоновані методи синтезу  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  та  $Mg(L-ПД)_2$  відрізняються простотою в технологічному виконанні, а також відносно низькою вартістю вихідних інгредієнтів. Такі підходи можуть бути використані для проведення синтезу вітчизняних АФІ, які в подальшому знизять собівартість препаратів.

Згідно з дослідженнями, генеричний препарат удосконаленої якості «Маг-М6693» в однодозових ампулах та оригінальний препарат «Магліцимет» у флаконах мають вищу фармакологічну активність у порівнянні з популярними аналогами, що свідчить про перевагу розроблених ЛЗ. Технологію ОР «Маг-М6693» апробовано в умовах промислового виробництва Товариства з обмеженою відповідальністю «ЮРІЯ-ФАРМ» (ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», м. Черкаси). Технологію ОР «Магліцимет» апробовано в умовах промислового виробництва Приватного Акціонерного Товариства Фармацевтична Фабрика «ВІОЛА» (ПрАТ «ВІОЛА», м. Запоріжжя). Розроблено проєкти МКЯ та технологічні регламенти на виробництво вищезазначених ОР.

Результати наукових досліджень впроваджені у науково-дослідну та навчальну роботу кафедр технології ліків Запорізького державного медичного університету, аптечної та промислової технології ліків Національного

медичного університету імені О.О. Богомольця, управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

### **Особистий внесок здобувача**

Постановка мети та завдань дослідження, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Безпосередньо автором здійснено:

- інформаційно-патентний пошук, узагальнення та аналіз літературних даних за темою дисертації;
- експериментальні дослідження синтезу та визначення деяких показників якості магнієвих солей;
- розробку і стандартизацію складу та технології отримання оральних розчинів; підготовку проєктів МКЯ;
- напрацювання зразків ОР для мікробіологічних та фармакологічних досліджень; узагальнення їх результатів;
- апробація технологій ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет» в промислових умовах на фармацевтичних підприємствах.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Алмакаєвою Л. Г., Снегирьовим В. П., Бевз Н. Ю., Яковлевою Л. В., Кошовою О. Ю., Котенко В. В., Кран О. С.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

### **Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на таких науково-практичних конференціях: XXII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 23 квітня 2015), XXIII

Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 21 квітня 2016), International scientific conference «International Trends in Science and Technology» (Warsaw, October 17, 2017), XV International scientific conference «Millennium science» (Morrisville, February 16, 2018), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018), Міжнародна науково-практична конференція «Universum View 2» (Суми, 19 жовтня 2019), International scientific conference «Universum N VIII» (Raleigh, January 24, 2019), III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14-15 березня 2019), VIII Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології», (Харків 7-8 листопада 2019), Міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 11 березня 2020), The 8th International scientific and practical conference «Perspectives of world science and education» (Osaka, April 22-24, 2020).

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 255 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 6 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 34 таблицями, 23 рисунками та 12 схемами. Список використаних джерел містить 183 найменувань, з них 84 кирилицею та 99 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

### МАГНІЄВМІСНІ СПОЛУКИ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНИЙ СТАН, МЕТОДИ ОТРИМАННЯ ДЕЯКИХ З НИХ. ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Впорядкування асортименту та будови активних фармацевтичних інгредієнтів та харчових добавок з магнієм світового застосування

Починаючи з моменту відкриття в XVII сторіччі [1], першими препаратами магнію, які використовувалися в медицині були: магнезит (мильний камінь або тальк), MgO та гідроксид, карбонат і основний карбонат, сульфат. Протягом попереднього сторіччя з'явилися органічні похідні елементу – стеарат, гліцерофосфат, аспартат, глутамат, лактат та інші.

На теперішній час, Mg-C широко застосовуються в різних галузях промисловості: фармацевтичній – як АФІ і ДР, в харчовій – як харчові і біологічно активні добавки (відповідно ХД і БАД), в сільському господарстві – як добрива та в інших галузях [2].

Нами систематизовані Mg-C дозволені до медичного і харчового застосування компетентними органами ряду країн з високо розвиненою фармацевтичною і харчовою індустрією (Україна, Німеччина, США тощо).

В основу систематизації покладена хімічна класифікація за принципом ускладнення структури сполук, включаючи розділення на неорганічні і органічні, із залученням груп і періодів періодичної системи елементів Д. І. Менделєєва і класичної органічної хімії. Результати представлені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

**Магнієвімісні активні фармацевтичні інгредієнти та харчові  
добавки, дозволені до медичного і харчового застосування**

№	Найменування АФІ або ХД (E)	Хімічна формула	Застосування	Література
1	2	3	4	5
<b>НЕОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ</b>				
1.	Магнію гідроксид	$Mg(OH)_2$	антацидне	[3-5]
2.	<i>Гідроксид магнію E528</i>	-«-	регулятор кислотності	[6]
3.	Магалдрат	$Al_5Mg_{10}(OH)_{31}(SO_4)_2, xH_2O$	антацидне, гелеутворювач	[3-5]
4.	<i>Гідроксокарбонат магнію, розчин E504</i>	$Mg(HCO_3)_2$	регулятор кислотності, стабілізатор кольору	[6]
5.	<i>Карбонат магнію E504</i>	$xMgCO_3 \times yMg(OH)_2 \times zH_2O$	антацидне, наповнювач	[6]
6.	Магнію карбонат, легкий	-«-	-«-	[3, 7]
7.	Магнію карбонат, важкий	-«-	-«-	[4, 5]
8.	<i>Силікат магнію (синтетичний) E553</i>	$MgO \times SiO_2 (2:5)$	адсорбент, емульгатор, наповнювач	[6]
9.	Магнію трисилікат	$Mg_2Si_3O_8, xH_2O$	-«-	[3-5]
10.	<i>Трисилікат магнію E553</i>	-«-	-«-	[6]
11.	Тальк	$Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$	-«-	[7]
12.	<i>Тальк E553</i>	-«-	-«-	[6]

## Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
13.	Магнію нітрат гексагідрат	$Mg(NO_3)_2 \times 6H_2O$	хімреактив, добриво	[4]
14.	<i>Ортофосфат магнію 1-заміщений E343</i>	$Mg(H_2PO_4)_2$	регулятор кислотності, стабілізатор кольору, вологоутримувач	[6]
15.	Магнію гідрогенфосфат тригідрат	$MgHPO_4 \times 3H_2O$	гомеопатичний засіб	[3]
16.	<i>Ортофосфат магнію 2-заміщений E343</i>	-«-	антизлежуючий агент	[6]
17.	<i>Ортофосфат магнію 3-заміщений E343</i>	$Mg_3(PO_4)_2 \cdot x H_2O$ x= 4,5,8	регулятор кислотності, антизлежуючий агент, стабілізатор кольору	[6]
18.	Магнію фосфат	x= 0,5	гомеопатичний засіб	[4]
19.	<i>Пірофосфат магнію E450</i>	$Mg_2P_2O_7$	стабілізатор, емульгатор	[6]
20.	Магнію оксид, легкий	$MgO$	антацидне	[3-5, 7]
21.	Магнію оксид, важкий	-«-	-«-	-«-
22.	<i>Оксид магнію E530</i>	-«-	наповнювач	[6]
23.	Магнію пероксид	$MgO_2$	антидіарейне	[5]
24.	Магнію сульфат безводний	$MgSO_4$	проносне, спазмолітичне, жовчогінне	[4]
25.	Магнію сульфат гептагідрат	$MgSO_4 \times 7H_2O$	-«-	[3-5, 7]
26.	<i>Сульфат магнію E518</i>	-«-	регулятор кислотності	[6]



Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
27.	Магнію хлорид 4.5-гідрат	$MgCl_2 \times 4,5H_2O$	протизапальне	[5]
28.	Магнію хлорид гексагідрат	$MgCl_2 \times 6H_2O$	-«-	[3-5, 7]
29.	<i>Хлорид магнію E511</i>	-«-	консервант	[6]
30.	Магнію перхлорат	$Mg(ClO_4)_2$	хімректив	[4]
<b>ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ</b>				
31.	Магнію ацетат тетрагідрат	$Mg^{2+} \left[ \begin{array}{c} O \\    \\ H_3C-C-O^- \end{array} \right]_2 \times 4 H_2O$	антисептичне	[3-5]
32.	Магнію стеарат	$Mg^{2+} \left[ \begin{array}{c} O \\    \\ CH_3(CH_2)_xCH_2-C-O^- \end{array} \right]_2$ x=14, 16 та ін.	стабілізатор, ковзне	[4, 5]
33.	<i>Стеарат магнію E470</i>		ковзне	[6]
34.	Магнію лактат дигідрат	$Mg^{2+} \left[ \begin{array}{c} O \\    \\ HO-CH-CH_3 \\   \\ OH \end{array} \right]_2 \times x H_2O$ and enantiomer	стреспротекторне, джерело магнію	[5]
35.	<i>Лактат магнію D,L E329</i>		замінник солі, емульгатор, ущільнювач тканин	[6]
36.	Магнію гідроксидат(1:1) тригідрат	$Mg^{2+} \left[ \begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-CH(OH)-C(OH)-C(=O)-O^- \end{array} \right]_2 \times 3 H_2O$	стреспротекторне, антиаритмічне	[3]
37.	Магнію цитрат, б/в	$3 Mg^{2+} \left[ \begin{array}{c} O \\    \\ -O-C-CH(OH)-C(=O)-O^- \end{array} \right]_2 \times x H_2O$	-«-	[3-5]
38.	<i>Цитрат магнію E345</i>		стабілізатор, синергіст антиоксидантів	[6]

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
39.	Магнію саліцилат тетрагідрат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COO}^- \right]_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$	протизапальне	[4]
40.	Магнію монопероксифталат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{C}_6\text{H}_4(\text{COO}^-)\text{COOH} \right]_2$	дезинфектант	[3]
41.	Магнію глюконат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{C}_6\text{H}_11\text{O}_7 \right]_2 \times x \text{H}_2\text{O}$ $x=0,1,2$	макро- і мікроелементи	[3, 4]
42.	Глюконат магнію E580	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{C}_6\text{H}_11\text{O}_7 \right]_2 \times x \text{H}_2\text{O}$ $x=2$	регулятор кислотності, комплексоутво- рювач	[3, 4]
43.	Магнію гліцинат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}^- \right]_2$	стреспротекторне	[8, 9]
44.	Магнію аспарат дигідрат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH} \right]_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	кардіопротектор- не, антиаритмічне, антидот серцевих глікозидів	[3, 5, 8]
45.	Магнію аспарат тригідрат гідрогенхлорид	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COO}^- \right]_2 \times \text{HCl} \times 3 \text{H}_2\text{O}$	--<	[3, 8]
46.	Магнію аспарагінат (гідроаспарат) тетрагідрат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \text{OOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{COOH} \right]_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$ and enantiomer	--<	[3, 7, 8]

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
47.	Магнію глутамат тетрагідрат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{O} - \text{C} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{OH} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array} \right]_2 \times 4 \text{H}_2\text{O}$	психостимуля- торне	[3]
48.	Глутамат магнію E625		підсилювач смаку і аромату, замінник солі	[6]
49.	Магнію підолат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad   \\ \text{N} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O}^- \end{array} \right]_2$	стреспротекторне	[5]
50	Магнію оротат дигідрат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{NH} \\   \quad   \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array} \right]_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	кардіпротектор- не, антиагрегантне	[3]
51.	Магнію езомепразол	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\   \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N} \\   \quad   \\ \text{O} \quad \text{O}^- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{O-CH}_3 \end{array} \right]_2$	H <sub>2</sub> - гістаміноблока- тор	[4] проєкт
52.	Магнію аміноетилфосфат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O}^- \\   \\ \text{O}^- \end{array} \right] \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$	протиухлинне	[3]
53.	Магнію гліцерофосфат	$\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O}^- \\   \\ \text{O}^- \end{array} \right] \text{HOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O}$ <p style="text-align: center;">and</p> $\text{Mg}^{2+} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} - \text{P} - \text{O}^- \\   \\ \text{O}^- \end{array} \right] \text{HOCH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{O}$ <p style="text-align: center;">and enantiomer</p>	джерело Магнію	[5]

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4	5
54.	Магнію піридоксальфосфат глутамат		гіполіпідемічне	[3]
55.	АТФ-лонг		кардіологічне	[7, 10]

Як бачимо з таблиці 1.1, на світових фармацевтичному і харчовому ринках використовується майже 6 десятків Mg-С, з яких 28 складають АФІ, в тому числі в Україні їх асортимент нараховує близько 25%. Приблизно однакові частини становлять неорганічні та органічні (від моно-, ди-, три-, окси-, аміно- карбонових кислот, гетероциклів до органічних фосфатів) похідні.

Mg-С разом із 1100 іншими відомими ХД та БАД-ами і 1500 АФІ знайшли широке застосування в різних біологічних галузях господарства. В харчовій – як коригенти смаку, регулятори кислотності, компенсатори магнію, стабілізатори кольору, вологоутримуючі, антизлежуючі агенти та ін.; як БАДи, які поліпшують стан людини сприяючи здоровому сну, заспокійливі, замінники солі та ін.

У фармацевтичній галузі, Mg-С застосовуються у двох основних напрямках: а) ДР – формо- та геле- утворюючі, ковзні, наповнювачі тощо, але головним чином це б) АФІ у складі ЛЗ, які, маючи високу фармакологічну активність, допомагають у боротьбі із хворобами, які є лідерами світової статистики захворюваності і смертності (серцево-судинними, канцерогенними

захворюваннями, діабетом). АФІ також впливають на першопричину захворювань – неврози, викликані стресом, мають психотропну дію (стреспротекторну, заспокійливу, знеболюючу). Разом з тим, їм притаманні антацидна, протизапальна та інші види біологічної активності, згадані у таблиці 1.1. Усього на теперішній час їх фармакологічний профіль нараховує близько 3 десятків.

Однак, враховуючи участь катіону  $Mg^{2+}$  в більш ніж 300 реакціях організму, вказаний профіль складає всього 10% від потенційно можливого. Крім того, як бачимо із табл. 1.1, асортимент Mg-C ПАК обмежений 4 похідними – гліцинатом, аспартатом, глютамінатом і гістидинатом, що явно недосягає до 20 відомих ПАК і зумовлює інтенсивний пошук нових, високоефективних ЛП у даному ряді сполук.

## 1.2 Лікарські засоби магнію на українському фармацевтичному ринку

Історично першим в Україні (тоді ще УРСР) з'явилися «Магнію оксид» (таблетки з вітамінами), «Магнію гідроксид» (суспензія), «Магнію сульфат» (ампули, порошки) на початку попереднього сторіччя. Пізніше, у 1975 році, до них приєднався та був широко розповсюджений «Панангін» (ампули, таблетки). Фармацевтична компанія Здоров'я в кінці 70-тих років вийшла на ринок з препаратом «Аспаркам» і в 90-ті роки досягнула річного обсягу його продажів у 6-7 мільйонів гривень. Тиражування розробки ще на 7 підприємствах, яке мало місце в 1990-2005 роках, призвело до жорсткої конкуренції, зниженню реалізації до обсягів у 5 мільйонів гривень і ціни за упаковку до 2-2,5 гривень в 2006-2008 роках для Фармацевтичної компанії Здоров'я. ЛЗ «Магне-В<sub>6</sub>», «Магвіт В<sub>6</sub>», «Магнікум» були виведені на ринок відповідно у 1998, 2003 та 2007 роках.

Препарати магнію, які представлені на фармацевтичному ринку України узагальнені та систематизовані нами відповідно до Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system WHO (таблиця А.1, Додаток А) [10-13].

Проаналізувавши дані таблиці, можна відзначити наступне.

Вітчизняний фармацевтичний ринок Mg-ЛП нараховує близько 100 найменувань. В структурі ЛЗ за походженням переважають препарати іноземного виробництва – близько 70%, вітчизняного виробництва складають близько 30% (рис. 1.1).

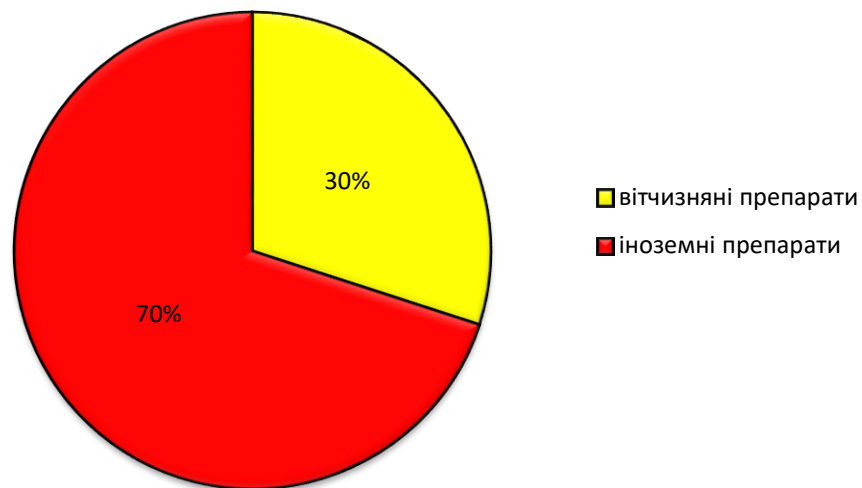


Рис 1.1 Співвідношення вітчизняних та закордонних препаратів магнію на українському ринку в натуральному вираженні

За країною-виробником, на фармацевтичному ринку України переважають Mg-ЛП вітчизняного виробництва – 33 препарати, далі йде Греція (12), Данія (7) та інші (рис. 1.2).

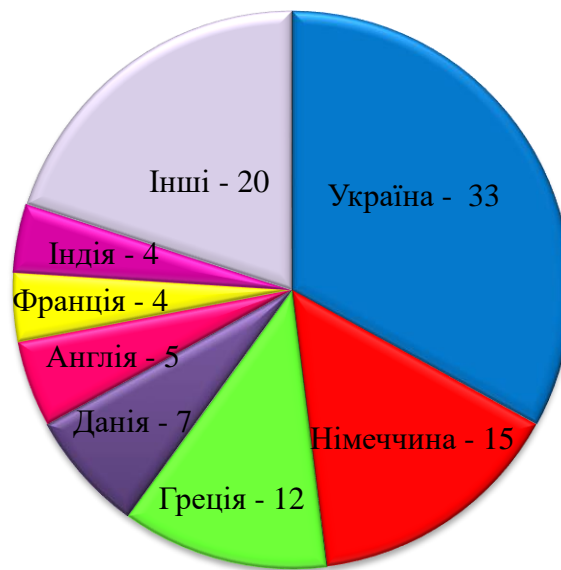


Рис. 1.2 Співвідношення препаратів магнію на українському фармацевтичному ринку за країною-виробником

За лікарською формою, близько 60% складають таблетки, 24% – інфузійні та ін'єкційні розчини, поодинокі випадки – суспензії, порошки та інші (рис. 1.3).

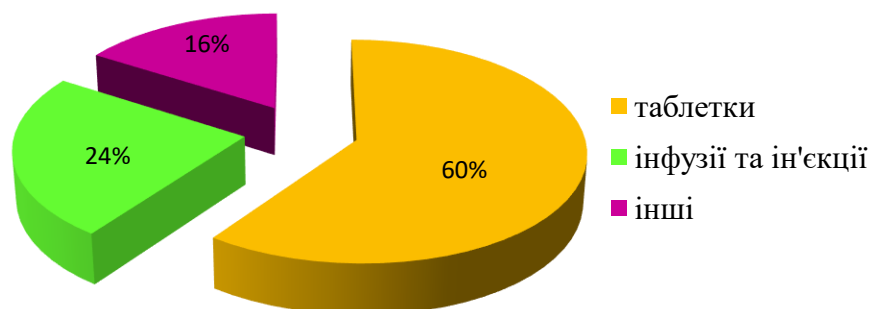


Рис. 1.3 Співвідношення препаратів магнію на українському фармацевтичному ринку за лікарською формою

За разовою і максимальною добовою дозами спостерігається широкий діапазон коливань  $Mg^{2+}$ : від найбільших в «Магнію сульфат» (порошок) відповідно в мг – 1972 і 2464, «Алмагель» – 146 і 2336, «Маалокс» – 165 і 1494, до вкрай малих у «Холагол» – 0.001 і 0.01 і «Вітакап» – 0.3 і 0.3.

За фармакологічною дією, Mg-ЛП входять до складу 12 розділів і/або підрозділів АТС classification system. Більшість ЛЗ – це вітаміни і вітаміни з мінералами – 52%, антациди та кровозамінники – по 15%, кардіологічні – 5%, інші – 13%.

За хімічною будовою, у складі 80% Mg-ЛП містяться неорганічні сполуки, такі, як магнію оксид (15), магнію гідроксид (12), магнію хлорид (8), магнію сульфат (5) та ін., у складі близько 20% ЛЗ – представлені органічні похідні: аспарагінат (12), лактат (4), АТФ (3) та ін. Усього лише два з усіх представлених органічних аніонів – L-піроглютамат і L-аспартат – мають споріднену до біологічних об'єктів L-структуру, інші представляють собою суміші D - і L-ізомерів. Для частини препаратів, де склад аніону не вказано, магній помилково фігурує як «метал» (рис. 1.4).

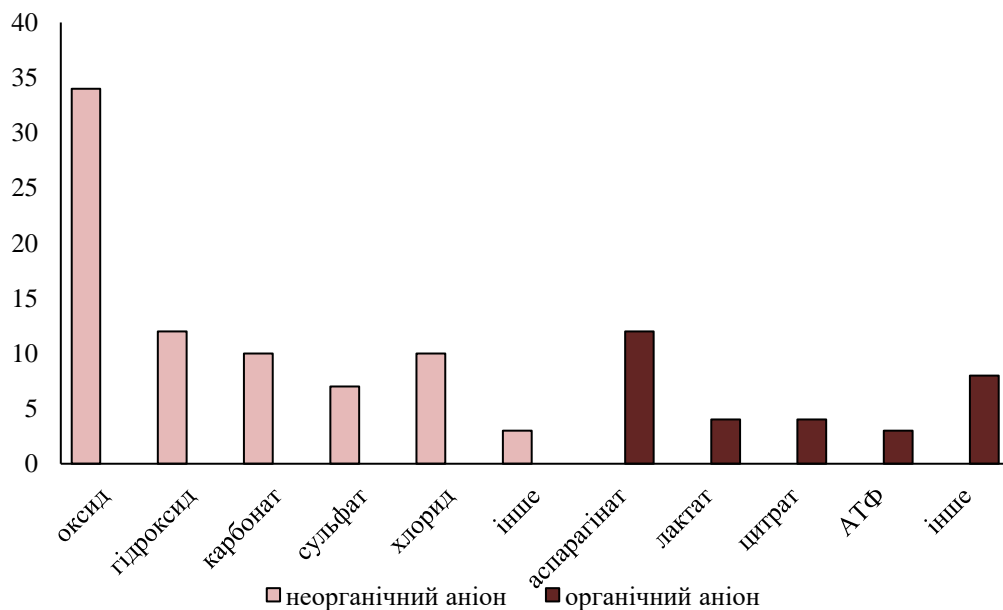


Рис. 1.4 Аніон у складі Mg-АФІ препаратів фармацевтичного ринку України



Як відомо, якість ЛП визначається його безпекою та ступенем фармакологічної активності. Однак, фармакокінетика, яка головним чином впливає на ефективність, представлена у відкритому доступі в обмеженому числі робіт. Тому, при створенні лікарського засобу особливу увагу необхідно звернути на ефективність Mg-АФІ.

В останній час АК та їх похідні займають провідне місце при застосуванні у фармацевтичній та медичній галузях. Це обумовлене тим, що вони не тільки є будівельним матеріалом для синтезу білків організму, а й попередниками багатьох фізіологічно активних сполук. Основна умова нормальної роботи нервової системи (НС) – наявність оптимального співвідношення АК, оскільки вони виконують ряд ключових функцій: а) входять до складу структурних елементів НС – пептидів і білків; б) відіграють важливу роль в метаболічних процесах НС; в) виконують сигнальні функції в НС, так як вони є нейромедіаторами, попередниками нейромедіаторів, медіаторів і гормонів.

Виходячи з загальновідомих даних, що до людського організму споріднені саме сполуки органічної структури у вигляді L-ізомерів, нами було розглянуто ряд наукових статей, щодо ефективності окремих органічних солей магнію [14-23]. Проаналізувавши роботи можна дійти висновку, що солі магнію протеїногенних L-АК є найбільш ефективними серед усіх Mg-С, хоча єдиної думки щодо найкращої сполуки у авторів не має. Як найбільш біодоступні, автори виділяють L-аспарагінат та L-піроглютамінат у поєднанні з вітаміном В<sub>6</sub>. Необхідно відзначити, що через відсутність стандартизованих тестів для оцінки статусу катіону магнію і кишкової абсорбції немає повного розуміння яка форма зв'язування елемента забезпечує найбільшу біодоступність [23].

Висока активність діючих речовин у препараті значною мірою визначається взаємним впливом на метаболізм один одного, синергічними та потенціюючими ефектами між собою. Зокрема, вітаміни групи В, а саме В<sub>6</sub> (піридоксину гідрохлорид) та магній володіють синергічними ефектами.

Вітамін підвищує всмоктування магнію у шлунково-кишковому тракті, збільшує проникність клітинної мембрани і фіксацію іонів елемента всередині клітини. А магній, у свою чергу, приймає участь в активації піридоксину гідрохлориду в печінці, сприяючи його швидкому залученню до метаболічних процесів.

Широкий інтервал запропонованих в препаратах доз і невизначеність авторів щодо кращої Mg-C свідчить про відсутність чітких уявлень про механізм дії цих ЛЗ. Зазначені обставини призводять учасників ринку – регуляторні органи, вчених, виробників, дистриб'юторів, провізорів аптек, лікарів і пацієнтів – до помилкової оцінки якості медикаментів і ускладнюють їх раціональний вибір.

### 1.3 Аналіз відомих схем та методів синтезу магнієвих солей протеїногенних амінокислот, молочної та підолатової кислот

#### 1.3.1 Аналіз відомих схем та методів синтезу магнієвих солей протеїногенних амінокислот

ПАК є основними складовими частинами білків, а їх вбудовування в молекулу білка регулюється інформацією генетичного коду. Їх кількість складає 20 і за хімічною будовою вони поділяються на: аліфатичні нейтральні (гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин), аліфатичні гідроксиамінокислоти (треонін, серин), сульфурвмісні (цистеїн, метіонін), імінокислоти (пролін), основні (лізин, аргінін, гістидин), кислі та напіваміді (аспарагінова кислота, аспарагін, глютамінова кислота, глютамін), ароматичні та гетероароматичні (фенілаланін, тирозин, триптофан).

Необхідно відзначити, що усі 20 ПАК є  $\alpha$ -АК. Характерною особливістю  $\alpha$ -АК з хімічної точки зору є їх здатність утворювати міцні комплекси з іонами важких металів. Також ця властивість стосується і катіону магнію. Розглянемо детальніше.

З хімічної точки зору, сполуки магнію з АК відносять до особливих комплексних сполук, які називаються хелатами. Термін «хелати» походить від грецького слова «хела», що означає «клешня». Хелаторами називають такі органічні сполуки, які здатні вступати у взаємодію з іонами деяких металів і одночасно, за допомогою двох різних хімічних функціональних груп, захоплювати метал ніби у клешні. При цьому між сполукою і металом утворюються два типи зв'язків – ковалентний і координаційний [24].

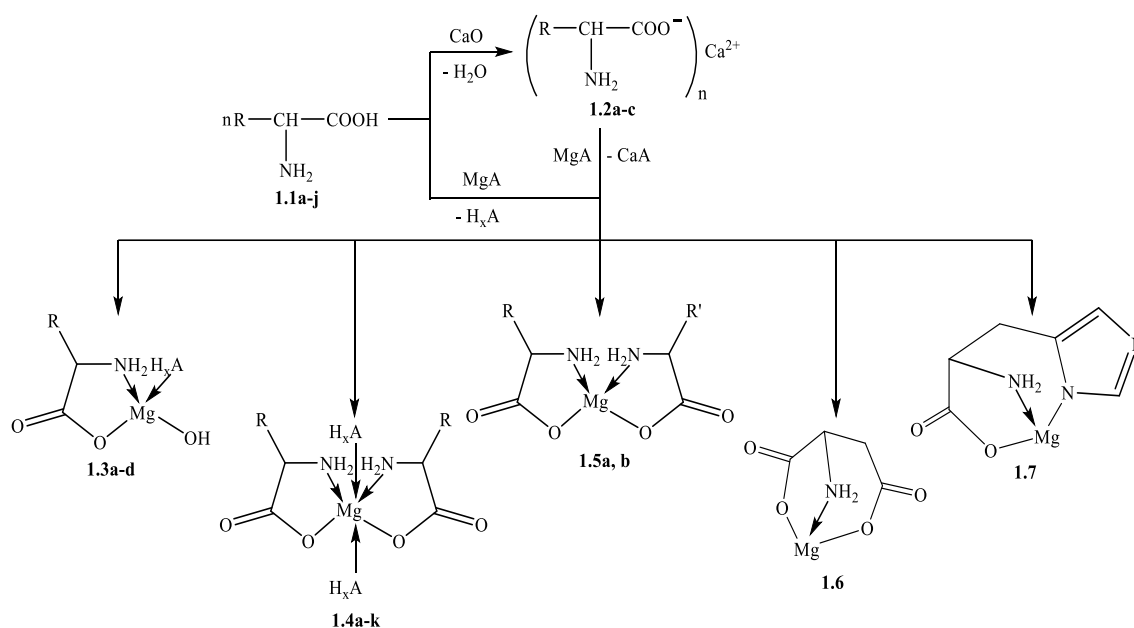
Хелатна форма магнію з АК засвоюється в організмі людини краще, ніж неорганічні сполуки елемента, тобто є більш біодоступною [25, 26]. Катіони магнію, знаходячись в оболонці АК, готові до всмоктування і транспортування клітинами епітелію тонкого кишечника, де і відбувається основний процес засвоєння.

Враховуючи загальновідомі дані про значення магнію і ПАК, розщеплення і всмоктування вищезгаданих комплексів, представляло інтерес провести тематичний пошук літератури в ряді Mg-C ПАК. Була проаналізована і класифікована структура знайдених магнієвих солей ПАК, а також методи їх отримання. Солі являють собою 4 різновиди хелатних комплексів (1.3-1.7) наступного складу та будови і утворюються в результаті реакцій згідно схемі 1.1 [27, 28].

Моноциклічні похідні **1.3a-d** одержані при еквімолярному співвідношенні  $MgA : AK = 1 : 1$  [29-31, 32]. Сполуки **1.3b** [30] і **1.3c** [31] виділені у формі L-ізомерів .

Спіроциклічні симетричні хелати **1.4a-k** синтезовані при співвідношенні  $MgA : AK = 1 : 2$  [29, 30, 32-43]. Сполуки **1.4d** [36], **1.4g** [38], **1.4h** [30], **1.4i** [39, 40], **1.4j** [41, 42] та **1.4k** [43] виділені у формі L-ізомерів; сполуки **1.4c** [35] та **1.4f** [37] – D-ізомерів, про сполуку **1.4e** дані відсутні.

Спіроциклічні асиметричні хелати **1.5a, b** синтезовані при співвідношенні  $MgA : AK1 : AK2 = 1 : 1 : 1$  [29, 43]. Сполука **1.5a** містить фрагменти ГЛІ та D,L-метіоніну [29], **1.5b** – гліцину та (L)-3,4-дигідроксифенілаланіну.



$n = 1$  або  $2$ ;  $A = O^{2-}, OH^-, SO_4^{2-}, Cl^-$ ;  $x = 1$  або  $2$ .

**1.1a**  $R = H$ ,  $n = 1$  або  $2$ ; **1.1b**  $R = CH_3$ ,  $n = 2$ ; **1.1c**  $R = \text{втор-Бутил}$ ,  $n = 2$ ; **1.1d**  $R = CH_2OH$ ,  $n = 2$ ; **1.1e**  $R = (CH_2)_2SCH_3$ ,  $n = 1$ ; **1.1f**  $R = CH_2COOH$ ,  $n = 1, 2$ ; **1.1g**  $R = (CH_2)_2COOH$ ,  $n = 2$ ; **1.1h**  $R = SCH_2SO_3H$ ,  $n = 1$ ; **1.1i**  $R = CH_2\text{-}3,4\text{-OH-C}_6\text{H}_3$ ,  $n = 1$  або  $2$ ; **1.1j**  $R = 3H\text{-Імідазол-}4\text{-іл}$ ,  $n = 1$ .

**1.2a**  $R = H$ ,  $n = 1$ ; **1.2b**  $R = H$ ,  $n = 2$ ; **1.2c**  $R = (CH_2)_2COOH$ ,  $n = 2$ .

**1.3a**  $R = H$ ;  $A = O^{2-}$ ,  $x = 2$ ; **1.3b**  $R = CH_3$ ;  $A = 0$ ; **1.3c**  $R = SCH_2SO_3H$ ;  $A = O^{2-}$ ,  $x = 2$ ;

**1.3d**  $R = H$ ;  $A = SO_4^{2-}$ ,  $x = 2$ .

**1.4a**  $R = H$ ,  $A = 0$ ; **1.4b**  $R = H$ ,  $A = Cl^-$ ,  $x = 1$ ; **1.4c**  $R = CH_3$ ,  $A = 0$ ; **1.4d**  $R = CH_3$ ,  $A = 0$ ;

**1.4e**  $R = \text{втор-Бутил}$ ,  $A = 0$ ; **1.4f**  $R = CH_2OH$ ,  $A = 0$ ; **1.4g**  $R = CH_2OH$ ,  $A = 0$ ;

**1.4h**  $R = (CH_2)_2SCH_3$ ,  $A = 0$ ; **1.4i**  $R = CH_2COOH$ ,  $A = 0$ ; **1.4j**  $R = (CH_2)_2COOH$ ,  $A = 0$ ;

**1.4k**  $R = CH_2\text{-}3,4\text{-OH-C}_6\text{H}_3$ ,  $A = 0$ .

**1.5a**  $R = H$ ,  $R' = (CH_2)_2SCH_3$ ; **1.5b**  $R = H$ ,  $R' = CH_2\text{-}3,4\text{-OH-C}_6\text{H}_3$ .

Схема 1.1 Узагальнення відомих методів одержання і структура хелатних комплексів магнію та амінокислот

Біциклічне похідне **1.6**, що містить фрагмент L-АСП, добули при взаємодії еквімолярних кількостей MgA та АК **1.1f** [39].

Сполуку **1.7** – похідне L-гістидину – одержали при взаємодії еквімолярних кількостей MgA та АК **1.1g** [44].

Як бачимо зі схеми 1.1, відомі методи одержання магнійдіамінокислотних хелатних комплексів можуть бути зведені до двох:

(а) через проміжне утворення кальцій-ПАК хелата у водному середовищі з наступною взаємодією з аніоном (An) при 70 °С, видаленням побічного продукту, наприклад, кальцію сульфату і отриманням  $Mg(АК)_m$  хелата [29-31]. Такий шлях, дуже ймовірно, можливо із меншою швидкістю, здійснюється в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) організму; (б) в більшості випадків  $Mg(АК)_m$  хелати отримують прямою реакцією із  $Mg(An)_m$  і АК при 80-100 °С протягом 15 хв - 6 годин у воді, спиртах, тетрагідрофурані, диметилформаміді. Виходи більшості продуктів не вказані, для деяких наводяться 75-100% теорії.

Викладений матеріал підтверджує те, що оптимальні умови та технології одержання, які дозволяють отримати чисті продукти та високі виходи ще необхідно з'ясувати.

### 1.3.2 Аналіз відомих методів синтезу магнієвих солей молочної кислоти

Магнію лактат широко використовується в Україні та світі в якості АФІ, ХД і БАДу. Як АФІ, на вітчизняному фармацевтичному ринку магнію лактат міститься у препаратах для корекції дефіциту елементу магнію. Зокрема він входить до складу ряду ЛП: – «Магне-В<sub>6</sub>» (таблетки, ампули), «Магвіт», «Магнікум», «Дуовіт» [10]. Крім того, в Україні і усьому світі він застосовується в якості ХД (CAS №515-98-0), як регулятор кислотності, синергіст антиоксидантів, емульгатор і ін. Поряд з цим, «Магній активний», «Антистрес біокомплекс», «Здоровий сон» тощо знайшли застосування в Україні як БАДи.

Саме поширеність і масштабне використання магнію лактату привернуло нашу увагу. Даний АФІ не виробляється фармацевтичною промисловістю України, а закупається вітчизняним виробником з-за кордону. Слід зазначити, що не всі запропоновані субстанції магнію лактату на світовому ринку відповідають фармакопейним вимогам якості для цього АФІ [45], в той час коли мають досить низьку ціну. Тому є актуальним питання

імпортозаміщення субстанції, а відповідно розробка технології отримання АФІ – магнію лактату, якість якого буде відповідати світовим стандартам [45].

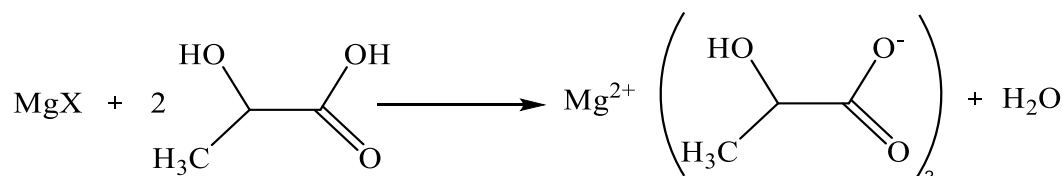
Для досягнення вищевказаної мети, ми провели пошук відомих методів отримання магнію лактату в пошуковій системі REAXYS® за останні 25 років [46].

Завдання, яке ми ставили перед собою – виявити максимальну кількість відомих методів і технологій одержання сполуки, включно промислові.

При літературному пошуку найчастіше зустрічаються наступні:

- магнію біс(2R)-2-гідроксипропіонат (D-ізомер);
- магнію біс(2S)-2-гідроксипропіонат (L-ізомер);
- суміш магнію біс(2R)-, (2S)-2-гідроксипропіонат (суміш D- та L-ізомерів);
- магнію біс(R,S)-2-гідроксипропіонат (D,L-ізомер);
- магнію тетра(4R)-, (4S)-, (2R,2S)-2-гідроксипропіонат (суміш ізомерів) та інші.

Знайдені нами відомі методи одержання магнію лактату здійснювали за допомогою реакції нейтралізації (схема 1.2).



X = O<sup>2-</sup>; 2OH<sup>-</sup>.

Схема 1.2 Реакція одержання магнію лактату у водному розчині

В реакціях використовували: 1) MgO [47] (без роз'яснення – легкий, середній чи важкий), або його гідроксид [6, 47] в еквівалентній [48] чи в 0.005M надлишковій кількості останнього [49]; 2) водний розчин 15, 35, 39 %% (всюди за масою %), відповідно [47-49] молочної кислоти без вказівки на її оптичну належність.

Умови реакцій були наступні: 1) при температурі 37, 50, 100 °C відповідно [47-49]; 2) розмішуванням протягом однієї [49] чи більше годин.

Разом з тим, ці технології здійснювали як у лабораторному, так і в промисловому обсягах з одержанням продукту на розпилювальній сушарці [47].

Аналітична якість регламентована лише для двох продуктів магнію лактату, а саме:

– магнію лактат дигідрат [45], який являє собою суміш магнію біс(2R)-, (2S)-, та (2R,S)-2-гідроксипропіонатів (суміш ізомерів) та використовується як АФІ у складі ЛЗ;

– лактат магнію D,L E329 – 2-гідроксипропіонату магнію тригідрат – ХД [6].

Як відомо, якість кінцевого продукту, багато в чому залежить від якості сировини, еквівалентного чи надлишкового співвідношення інгредієнтів, концентрації реагентів, які впливають на швидкість та повноту проходження процесу, відсутність побічних реакцій, умов виділення проміжних та кінцевого продуктів та ін. Такі дані дуже важливі під час розробки технології відносно позбавлення або зменшення кількості домішок.

У зв'язку з означеним, при аналізі літератури ми звернули увагу на таке:

– MgO легкий при порушенні режимів добування – температурі вище 700-900 °C та 1200-1600 °C, замість потрібних 500-700 °C, може містити середні або важкі фракції поліморфних сполук, стійких до дії розведених сильних кислот та води [50];

– фармакопейні S- або R,S- молочні кислоти (L- або D,L- молочні кислоти) – їх 88-92% розчини у воді, які залежно від температури та концентрації можуть містити продукти конденсації – ациклічні, циклічні лактиди та полімолочну кислоту, а також регламентовані кількості цукрів, лимонної, щавлевої, фосфорної кислот, сульфатів, кальцію, важких металів та бактерійних ендотоксинів . Крім того, в L-МК має бути не менш 95% L-ізомеру [50];

– L-МК, яка одержана ферментацією цукрів мікроорганізмами, може містити домішки білків та біомаси [49];

– продукт E329 може бути забруднений домішками полімолочної кислоти та карбонату [6];

– недотримання потрібних меж значень рН під час одержання магнію лактату призводить до зворотної реакції – розкладання до вихідних сполук, значно завищене рН 9.5-12 веде до утворення осаду магній гідроксиду [51] (схема 1.3);

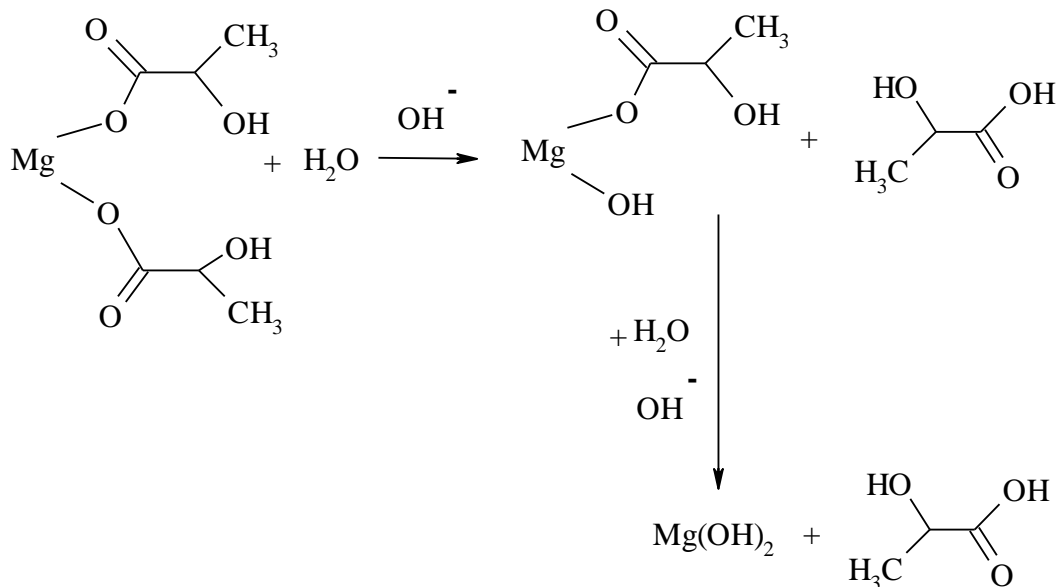


Схема 1.3 Реакція розкладання магнію лактату у водному розчині

– надмірне порушення співвідношення MgO : МК призводить до утворення магнію тетраляктату з температурою плавлення 300°C і виходом 102.7% теорії, зафіксоване при співвідношенні вказаних реагентів 1:4, концентрації кислоти 25% і температурі 60-70°C – тобто умовах близьких при одержанні біс-похідних [52];

– різний вміст кристалізаційної води для лікарського та харчового засобів (відповідно 2 та 3 молекули), привертає увагу на процес їх висушування, ймовірно різні час та температуру;

Перелічені данні літератури потребують зосередженості та уваги при розробці технології, так як суттєво впливають на якість продукту.



Аналіз проведеного нами пошуку вказав на відсутність інформації про недоліки методів отримання та визначення якості продукту. А саме, не наводяться оптимальні:

- співвідношення магнію оксид (гідроксид) : молочна кислота;
- значення рН розчину на межі нейтралізації, що істотно важливо для повноти проходження реакції, можливості гідролізу солі водою (схема 1.3) та утворення осаду магнію гідроксиду;
- співвідношення вода : продукт, закладені в початковій концентрації кислоти;
- умови видалення надлишків інгредієнтів;
- температура та час для повної кристалізації речовини;
- умови висушування;
- умови зберігання та пакування, що має значення для лактатів, так як ці сполуки є гігроскопічними, а також можуть вивітрюватися [53];
- показники аналітичної якості в методах одержання здебільшого не наводяться.

Таким чином, технологія одержання  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  (магнію біс (2S)-лактату дигідрату) в літературі взагалі не згадується. З урахуванням зазначених недоліків вона потребує детальної розробки у багатьох напрямках.

### 1.3.3 Методи синтезу магнеєвих солей підолатової кислоти

$Mg(L-ПД)_2$  складається з катіону магнію та аніону L-5-оксопіролідин-2-карбонової кислоти (синоніми: підолатова, піроглутамінова кислоти, 5-оксо-L-пролін), яку отримав L. Haitinger ще в 1882 році [54]. З тих пір ці речовини широко досліджували по незалежним напрямкам: катіон  $Mg^{2+}$ , як АФІ, ХД, БАД та ін.; L-ПД – біохімічно, як складова частина 17-ти пептидів і протеїнів людини, метаболіт  $\gamma$ -глутамільного циклу та ін. [54]. Об'єднання елементів структури в нову на той час сполуку –  $Mg(L-ПД)_2$  – і встановлення

23-х видів її фармакологічної активності здійснив L.Harnist в 1964 році [55], в кінці минулого сторіччя створений АФІ стреспротекторної дії.

L-ПД у складі пептидів при проведенні амінокислотного аналізу легко піддається дециклізації, як в кислому [56], так і лужному середовищах, що тривалий час утруднювало її виявлення. І хоча відсутні дані про те, що L-ПД є кодованою амінокислотою, її можна вважати 21-ю ПАК.

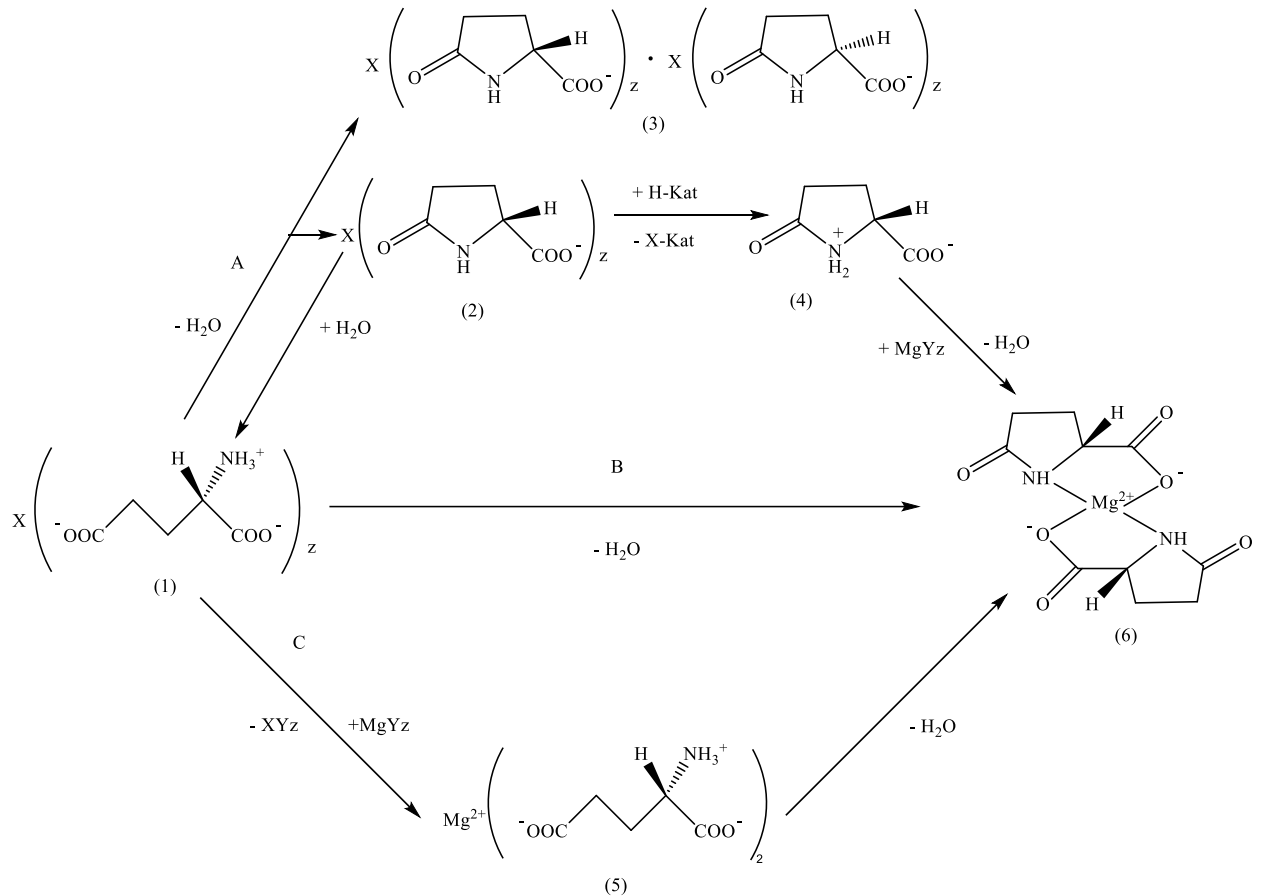
Mg(L-ПД)<sub>2</sub> в якості АФІ випускається багатьма фірмами ЄС – Moebs (Іспанія), Boehringer Ingelheim (Німеччина), Organotechnie (Франція); Індії – Global Calcium (див. Zauda); Китаю (за даними Alibaba.com) та ін. Споживання Mg(S-ПД)<sub>2</sub> в країнах ЄС у теперішній час по неповним даним складає більше 80 т/рік у вигляді різноманітних лікарських форм – ОР в ампулах і флаконах з порошком для їх приготування, капсулах, розчинах для ін'єкцій, а також ХД і БАД-ів. Їх виробляють такі фірми, як Ratiopharm (Німеччина), Sante Nature (Канада), Cooper (Франція), Faes Farma (Іспанія), AOV (Нідерланди), Zeta Farmaceutical group (Італія) і велика кількість інших компаній.

Один з препаратів із вищезазначеною сполукою – «Магне-В<sub>6</sub>» (Sanofi) в ампулах для орального застосування стреспротекторної дії – доступний на українському фармацевтичному ринку і реалізується в об'ємі 130-140 тис.уп./рік (близько 1.3-1.4 т АФІ станом на 2016 рік) [57]. Високий рівень споживання субстанції в країнах ЄС та відсутність вітчизняних препаратів-аналогів ОР «Магне-В<sub>6</sub>» з АФІ Mg(L-ПД)<sub>2</sub>, спонукали нас до створення ЛЗ з цією діючою речовиною.

Головною метою було створення якісного вітчизняного ЛЗ з направленістю на українського споживача. Для досягнення означеної мети було вирішено проаналізувати літературні дані щодо методів одержання АФІ Mg(L-ПД)<sub>2</sub>, так як дана субстанція не виробляється в Україні. А з іншого боку, АФІ Mg(L-ПД)<sub>2</sub> високої якості, який повністю відповідає вимогам ЄФ [58], і пропонується Європейськими виробниками коштує близько \$200 кг. Тому актуальним є питання імпортозаміщення, створення вітчизняного

виробництва  $\text{Mg}(\text{L-ПД})_2$  з показниками якості відповідно до вимог монографії ЄФ.

Першочергово ми проаналізували літературні дані щодо відомих методів одержання магнію підолату (схема 1.4) [59].



$\text{X} = \text{H}^+, \text{Na}^+, \text{Li}^+, \text{K}^+, \text{Rb}^+, \text{Cs}^+, \text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}, \text{Be}^{2+}, \text{St}^{2+}, \text{Ba}^{2+};$

$\text{Y} = \text{O}^{2-}, \text{OH}^-;$

$z = 1, 2;$

Kat = катіоніт.

Схема 1.4 Узагальнена схема відомих методів отримання магнію підолату

Одержання  $\text{Mg}(\text{L-ПД})_2$  формули (6) (схема 1.4), який має хелатну структуру, досліджували багаторазово як в лабораторних, так і, починаючи з 80-х років минулого сторіччя, в промислових масштабах. В результаті проведеного нами аналізу літератури, ці методи можливо звести до трьох основних напрямків (А), (В) і (С), представлених на схемі.

Згідно з напрямком (А), на першій стадії  $\text{X}(\text{L-ГЛЮ})_z$  (1) ( $\text{X}=\text{H}^+$ ) [55, 60-69] або її солі ( $\text{X}=\text{катіони металів}$ ) [65, 70, 71] піддавали реакції

циклодегідратації при зниженому, нормальному або підвищеному тисках, температурах від 80 до 250 °C протягом від 100 сек до 20 год. Реакцію здійснювали у різних середовищах: безводному, водному і органічних розчинників – етанолу, хлороформу, оцтової кислоти [60, 68, 72], а також з використанням дегідратууючих агентів – N,N<sup>1</sup>-карбонілдіімідазолу або концентрованої сульфатної кислоти [68].

В більшості публікацій вказується на рівноважний характер даної реакції, що забруднює проміжні продукти – солі (2) і власне L-ПД (4) – L-ГЛУ, яка не прореагувала на 3-12.7% і вказує на необхідність проведення додаткової стадії – очищення напівпродукту [60, 63, 65-68].

Крім цього, мав місце побічний процес рацемізації, який призводив до утворення рацемату D,L-ПД чи суміші її енантіомерних солей (3) у кількості 7.5-27.6% [60, 64, 67], особливо при температурах вище 140 °C, що знижував вихід цього проміжного продукту.

Також відмічається наступне:

- при вмісті L-ГЛУ в інтервалах ~10-30% (у воді) швидкість рацемізації знижується, 30-90% – залишається постійною, вище 90% – збільшується;
- рацемізація L-ГЛУ починається вже при 140 °C і повністю закінчується за 4.8 годин при вмісті 30 і 80 %;
- уповільнення рацемізації спостерігається в інтервалі мольних співвідношень HCl : L-ПД=0.75 до співвідношення NaOH : L-ПД=0.75 при 200 °C і вмісті продукту 30%, тобто, у середовищі близькому до нейтрального;
- рацемізація аспарагінової кислоти, супроводжується встановленням двох максимумів швидкості процесу при рН рівному 3 і 9, а також мінімуму рН близько 7 і температурах від 25 до 136 °C [73]. Ймовірно, це оптимальні умови зберігання початкової конфігурації продукту.

Очищення L-ПД (яке в різних методах було 2, 3 або 4 стадіями отримання цільового продукту) проводили методом перекристалізації: тричі з води з активованим вугіллям [63, 67], одноразово з метилетилкетону [60] або сорбцією металів із солей L-ПД на іонообмінному катіоніті в Н-формі [71, 66].

Виділення проміжного продукту із розчину здійснювали кристалізацією при охолодженні або попередньою відгонкою розчинника після закінчення процесів циклізації і очищення.

Виходи L-ПД складала 16.9-99.5%.

Відмічених складнощів не позбавлені і промислові технології отримання L-ПД ряду китайських виробників, температура отримання в яких варіює в інтервалі від 150 до 240 °C і виходи складають 61-83% [65-67].

На останній, п'ятій стадії, L-ПД нейтралізували магнію оксидом чи гідроксидом у водному середовищі і виділяли кінцевий продукт відгонкою розчинника і його сушінням при 130°C [63].

На відміну від напрямку (А), інші напрямки отримання  $Mg(L-ПД)_2$  досліджувались менш інтенсивно. Так, напрямок (В) представлений одним прикладом, в якому  $Mg(L-ПД)_2$  утворюється безпосередньо із  $Mg(L-ГЛУ)_2 \cdot 4H_2O$  з виходом 99,5% теорії [71]. Але такого високого виходу цільового продукту цим методом досягнути не вдасться, так як відсутня перша стадія – нейтралізація L-ГЛУ магнію оксидом (гідроксидом) і пов'язане з ним виділення півпродукту з певними втратами.

Вигідно відрізняється від попереднього методу напрямок (С), де використовуються обидві стадії – нейтралізація і циклодегідратація [63], але вихід продукту не вказаний.

В більшості знайденої літератури основними показниками якості цільового продукту є температура плавлення і питоме оптичне обертання. В окремих випадках використовуються хроматографічні методи: РХ, яка показує наявність в продукті 5% L-ГЛУ [64] чи повну відсутність її слідів [70, 71] і ТШХ, яка використовує три системи для розділення домішок [72]. Відмічаються також інші домішки: L-ГЛУ – 3-12% [60, 62, 64], D,L-ПД – 7.5-27.6% [60, 67], D-ПД – 5% [64], трициклічна сполука – 0.24% [60].

Проте комплексне дослідження аналізу якості, необхідне для АФІ, приведене тільки в монографії ЄФ [58].

Таким чином, вивчивши ряд патентів і статей, можливо відзначити їх деякі технологічні прийоми, які потребують вдосконалення:

- багатостадійність процесу – від двох до 5-ти технологічних стадій, що збільшує собівартість цільового продукту;
- використання пожежо-, вибухово-, екологічно-небезпечних і токсичних органічних розчинників;
- неоптимізованість рН-метричних, температурних і часових параметрів, які призводять до забруднення  $Mg(L-ПД)_2$  домішками – вихідними і рацемізованими сполуками;
- обмеженість числа показників аналітичної якості, що не дозволяє судити в належній мірі про чистоту продукту.

#### 1.4 Традиційні і новітні технології отримання оральних розчинів

Рідкі лікарські форми разом з твердими, м'якими та газоподібними широко використовуються у медичній практиці і займають значне місце – близько 15% [74].

В порівнянні з іншими, рідкі лікарські форми мають ряд переваг:

- при вживанні вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (наприклад, порошки, таблетки тощо), які повинні додатково розпастися або розчинитися в організмі;
- більшість лікарських речовин, які вводяться до організму у вигляді рідких ліків, при взаємодії з слизовими оболонками не проявляють подразнюючої або припікаючої дії, що спостерігається при їх прийомі в твердому вигляді;
- пом'якшувальна і обволікаюча дія деяких лікарських речовин виявляється якнайповніше при їх вживанні у вигляді рідких ліків;
- рідкі ЛП відрізняються простотою у технологічному виконанні [75].

Терапевтичний рівень рідких ЛЗ в крові досягається через 30-90 хвилин після їх прийому і зберігається протягом 4-6 годин, в залежності від властивостей АФІ і складу препарату.

Оральні лікарські засоби представляють собою розчини, емульсії або суспензії до складу яких входить комплекс АФІ з ДР, розчиненими у певному розчиннику. Розчинник підбирають з урахуванням природи АФІ (або декількох) таким чином, щоб він зміг забезпечити відповідну якість готового ЛЗ у відповідній лікарській формі.

Крім АФІ та розчинника, до складу оральних лікарських засобів на етапі фармацевтичної розробки підбирають ДР, які забезпечать якість готового препарату. Застосування ДР у складі ЛЗ допомагає підвищити ефективність, стабільність, зручність застосування, термін придатності, покращити органолептичні характеристики, якісні показники технологічного процесу при виготовленні тощо. Але в той самий час, використання ДР у будь якому препараті потребує ретельного вивчення через можливість взаємодії з АФІ, зміни фізико-хімічних властивостей, зниження або зміни терапевтичного ефекту. За впливом на технологічні процеси ДР поділяються на: носії АФІ (гелеутворювачі, розчинники, наповнювачі тощо), стабілізатори (емульгатори, згущувачі, консерванти), гідрофілізатори, солюбілізатори, пролонгатори, ароматизатори, корригенти, барвники [76].

Як відомо, класичним методом приготування рідких лікарських форм є розчинення вихідних АФІ у розчинниках. Відомий також спосіб переведення малорозчинних субстанцій у розчинні солі безпосередньо у реакторі у процесі приготування розчинів. Прикладом спрощеної реакції солеутворення з MgO, калію гідроксиду та аспарагінової кислоти у воді є ін'єкційний розчин «Аспаркам» (калію та магнію D,L-аспарагинати), [77] та більш складні розчини при взаємодії 5 інгредієнтів – MgO, калію гідроксиду, аргініну, аспарагінової та бурштинової кислот – при отриманні ін'єкційного розчину та сиропу «Кардіоаргінін» [78]. Цей спосіб, по-перше,

дозволяє уникнути декількох технологічних операцій приготування готового АФІ (кристалізації, виділення з розчину, фільтрації, сушки, пакування); по-друге, використати маркетингові переваги щодо зосередження найбільшого прибутку у кінцевій продукції, коли собівартість сировини та її виробництва у 3-10 разів нижча, ніж ціна реалізації продукту.

Технологічний процес приготування ОР складається з таких послідовних стадій:

- підготовчої;
- підготовка первинного пакування;
- приготування і фільтрація розчину;
- наповнення;
- контроль продукту на механічні та інші види браку;
- маркування і пакування готового продукту.

Виробництво повинне здійснюватися за методиками чітко викладеними в технологічних регламентах і виробничих інструкціях з урахуванням принципів і правил належної виробничої практики (GMP), які необхідні для одержання готової продукції на рівні відповідної якості до реєстраційної і ліцензійної документації [79].

Для забезпечення всіх показників якості готової продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги, які пред'являються до проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, систем підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів з метою зведення до мінімуму ризику контамінації мікроорганізмами і пірогенами. Виробництво ОР здійснюють у виробничих приміщеннях з класом чистоти не нижче D. У тих випадках, коли передбачена стерильність продукції, повинні використовуватися приміщення A/B класів чистоти. Пред'являються також визначені вимоги до персоналу і виробничої санітарії [80].

Якість розробленого ЛЗ в процесі зберігання, транспортування та використання споживачем у великій мірі забезпечується правильно обраним



первинним пакуванням. Його вибір повинен бути підтверджений в процесі наукових досліджень для кожного конкретного ЛП, так як жоден з видів матеріалів не є універсальним і індиферентним до всіх речовин і розчинників. Пакування повинне забезпечити дотримання особливостей умов зберігання ЛЗ відповідно до показника «Зберігання» фармакопейної статті або нормативної документації. Основними вимогами до конструкції первинного пакування є його здатність: захисту ЛП від несприятливих факторів зовнішнього середовища, оберігати від механічних впливів, забезпечувати герметичність і стабільність, захисту від мікробного забруднення. Матеріали пакування і закупорювальні засоби повинні бути не крихкими, хімічно інертними, сумісними з компонентами препарату.

Приготування ОР здійснюється в реакторах при постійному перемішуванні. Для розчинення важко- і повільно- розчинних речовин використовують реактори з паро-водною оболонкою. Процесом розчинення можливо керувати, змінюючи різні технологічні фактори. Так, для збільшення швидкості розчинення змінюють температурний режим, збільшують різницю концентрацій, застосовують перемішування тощо. Найбільш розповсюдженим методом є механічне перемішування за допомогою мішалок різних конструкцій. В залежності від швидкості обертання вони поділяються на тихоходні (0.2-1.5 об/с) та швидкоходні (2.0-30 об/с). За складом лопастей існують лопасні, пропелерні, турбінні та ін. В залежності від конструкції апарату розташування валу мішалки може бути горизонтальне, вертикальне чи уклінне [81].

Можливим фактором забруднення готових рідких ЛЗ є небажані механічні домішки, які потрапили з повітря, вхідної сировини, технологічного обладнання. Для запобігання цього використовують таку технологічну стадію, як фільтрація. На процес фільтрації можуть впливати властивості фільтрувального матеріалу (площа поверхні); різниця тиску по обидві сторони фільтра; опір фільтрувальної мембрани проходженню фільтрату; опір осаду на фільтрі; в'язкість фільтрату; температура [81]. Фільтрувальна мембрана має

мати такі властивості: затримувати тверді частинки і легко відділятися від них, володіти достатньою міцністю, низьким гідравлічним опором, бути хімічно стійкою, не змінювати властивостей ЛЗ, бути прийнятною за економічними показниками. На сьогоднішній день застосовують мембрани із скляних, азбестових, металевих, бавовняних та полімерних волокон і сіток, а також з нетканних матеріалів. У фармацевтичній промисловості для фільтрації, в основному, застосовують мембранні або патронні фільтри [81]. Широкого застосування знайшли мембранні фільтри. Зазвичай їх використовують для фільтрації розчинів з наявністю твердих частинок. В процесі мембранного фільтрування всі частинки, що мають розмір більше, ніж розмір пор фільтра, затримуються на його поверхні. Такі фільтри виготовлені з полімерних матеріалів. Заводи-виробники фільтрів зазвичай вказують рідини, що підлягають фільтруванню, а також допустимі межі рН процесу.

Вибір матеріалу первинної тари обумовлений властивостями речовин та розчинників, споживчими властивостями, вимогами збереження мікробної чистоти. Первинним пакуванням для ОР традиційно є скляні або полімерні багатодозові флакони. Крім цього, за кордоном набуває популярності випуск ОР у одnodозових контейнерах. Це такі препарати, як «Аргініну аспартат» (Arginine aspartate) [82], «Магне-В<sub>6</sub>» [83], «Тотема», різноманітні БАДи, наприклад, «Glucoflex», «Bambouflex». У вітчизняній промисловості ОР в одnodозових флаконах випускаються поодинокими випадками (наприклад, «Гепаргін» [10]). Розчини для внутрішнього вживання в одnodозових ампулах зі скла та полімерних матеріалів взагалі не випускаються вітчизняними виробниками. Тому, перспективним для ОР, які повинні зберігатись в герметичному пакуванні через їх нестабільність, є використання скляних або полімерних ампул, флаконів, об'єм яких відповідає разовій дозі.

Скляні контейнери для фармацевтичного застосування – вироби зі скла, які безпосередньо контактують з ЛЗ [84]. Вироби з цього матеріалу набули найбільш широкого застосування у фармацевтичній промисловості для рідких ЛЗ. До основних переваг скла відносять його хімічну інертність та

непроникність. При правильному виборі закупорювальних матеріалів таке пакування гарантує непроникність вуглекислого газу, кисню та води. Для ЛП з АФІ, які є світлолабільними, використовують скляні контейнери з забарвленого скла.

Згідно ДФУ [85] пластмасові контейнери для фармацевтичного застосування являють собою виріб із полімерного матеріалу, який містить фармацевтичну продукцію і знаходиться в безпосередньому контакті з нею. Найчастіше використовуються такі полімери, як поліетилен (що містить або не містить добавок), поліпропілен, полівінілхлорид, поліетилентерефталат і со-полімери етилену й вінілацетату.

Пластмасовий контейнер, вибраний для будь-якого конкретного ЛЗ, має відповідати таким вимогам:

- компоненти ЛЗ, що знаходиться в контакті з пластичним матеріалом, не мають значною мірою адсорбуватися його поверхнею і мігрувати всередину пластику або крізь нього;
- пластичний матеріал не має виділяти у вміст контейнеру ніяких речовин у такій кількості, яка впливає на ефективність або стабільність ЛП або може бути потенційно небезпечною відносно токсичності [85].

Після герметизації пластмасові контейнери повинні забезпечувати стерильність і збереження цілісності при зберіганні і транспортуванні.

Найбільш широкого використання при виробництві ОР знайшли скляні флакони із скломаси з гвинтовою горловиною. Для дозування розчинів у скляні флакони використовують різні способи, вибір яких залежить від заданих умов проведення процесу дозування і наповнення, а також від властивостей рідини [81]. Наповнення ОР у скляні флакони здійснюється за допомогою спеціальних автоматів з дозаторами, які бувають роторного або лінійного типів. Більшого застосування набули машини роторного типу.

В якості первинного пакування для розчинів, крім скляних, також використовують гвинтові полімерні флакони з контролем першого відкриття (ФВП та ФВП-1) місткістю від 10 до 250 мл. Їх виробляють з

поліетилентерефталату методом лиття з подальшим роздуванням на однокрокових розтягуючо-видувних машинах. Флакони комплектуються кришкою, яка забезпечує герметичність і контроль першого відкриття [81].

Одним з елементів багатодозового пакування для рідких ЛЗ є дозуючий пристрій для відмірювання необхідної дози. Він також може бути самостійним елементом упаковки – мірна ложка, мірний стаканчик, піпетка та ін.

Для наповнення ОР в ампули зі скла використовують шприцевий метод. Він здійснюється за допомогою установок із спеціальними дозаторами (поршневыми, мембранними і ін.). До істотних переваг цього способу наповнення слід віднести можливість точного дозування розчину ( $\pm 2\%$ ) і невеликий проміжок часу між наповненням і запаюванням (5-10 с.). При наповненні в ампулу заливається лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули не змочується, залишається чистим, завдяки чому покращуються умови запаювання. Також через дозуючі голки можна подавати фільтрований інертний газ, наприклад, азот, який використовують для заміщення повітряного вільного простору в ампулі для захисту розчину від окиснення.

В технологічному процесі приготування розчинів у полімерних ампулах використовується технологія «bottlepack» або BFS (Blow-Fill-Seal) «видування-наповнення-герметизація». Кожен процес BFS починається з екструдуювання стерильною полімерного рукава. Формовка ампул проходить при температурі зон обігріву 180-200 °С. По спеціальному патрубку подають стерильне стиснене повітря під тиском 0.5-0.8 МПа, щоб при виході з нього рукав не злипався і внутрішня частина ампул була стерильна. Частина рукава відрізається ножом і потрапляє в прес-форму, охолоджену холодною водою до 6 °С, і за допомогою вакууму відбувається формування корпусу ампул. Режим виготовлення ампул задають програмою, яку встановлюють за допомогою пульта управління. Відпадає необхідність в логістиці і трудовитратах на мийку і стерилізацію попередньо виготовлених ємностей. Всі канали подачі продукту, включаючи систему дозування, спроектовані для мийки і

стерилізації в одному місці. Все це робить технологію *bottelpack* найбезпечнішим методом асептичного розливу [86]. В той самий час при стерилізації ЛЗ у полімерних матеріалах необхідно враховувати фізико-хімічні особливості цього виду первинного пакування, так як полімерні матеріали здатні змінювати свої властивості під дією високих температур.

За вимогами ДФУ усі ЛП для орального застосування мають витримувати тест на мікробіологічну чистоту [87]. Одним із способів її досягнення є стерилізація (для однодозових форм), а для багатодозових – застосування консервантів. ДФУ визначає стерилізацію, як відсутність життєздатних мікроорганізмів. На сьогодні у технології виготовлення лікарських форм промислового виробництва застосовують три групи методів стерилізації: механічну, хімічну, фізичну або їх комбінацію [88]. Вибір того або іншого способу стерилізації повинен ґрунтуватися на економічній доцільності і технологічності обробки, з урахуванням можливості її автоматизації. Від правильно підібраного методу стерилізації залежить якість виробленої продукції.

Після виробництва ОР обов'язково необхідно піддавати контролю за такими показниками:

- характеристики розчину (зовнішній вигляд, колір, запах);
- відсутність механічних включень;
- якісний та кількісний вміст діючих речовин;
- мікробіологічна чистота;
- однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів;
- контроль герметичності;
- підтвердження, що номінальний вміст може бути витягнутий з контейнера [87].

Маркування, нанесене на упаковку, повинне забезпечити ідентифікацію ЛЗ і надати встановлений нормативними документами обсяг інформації про ЛП споживачеві і фахівцям, що здійснюють з ним роботу. Виготовлені ОР у вибраному первинному пакуванні маркують фарбою глибокого друку,

дрібнодисперсним струменем (краплеструйна технологія), наклеюванням етикеток, рельєфним тисненням полімерні контейнери. Промарковані ЛЗ пакують в спеціальні коробки або інші види тари. Упаковки з ЛП повинні мати чітке маркування та наступний перелік інформації [81]: країна-виробник, підприємство-виробник, його товарний знак, назва ЛЗ латинською та українською або російською мовами (для України), склад та призначення ЛЗ, номер реєстраційного посвідчення, попереджуючі написи, номер серії, умови зберігання, термін придатності, штрих-код.

### Висновки до розділу 1

1. Систематизовано асортимент дозволених до медичного і харчового застосування Mg-C в Україні і всьому світі. У фармацевтичній промисловості вони використовуються у двох напрямках: як АФІ та ДР. Встановлено, що приблизно рівні долі складають неорганічні та органічні похідні. Mg-C ПАК на українському фармацевтичному ринку представлені лише чотирма похідними з можливих 20.

2. Здійснено систематизацію 100 Mg-ЛП українського фармацевтичного ринку. Препарати проаналізовано за такими параметрами: країна-виробник, лікарська форма, хімічна будова, разова і максимальна добова дози, фармакотерапевтична група.

3. При аналізі відзначено значне переважання препаратів, що містять неорганічні Mg-АФІ, над сучасними органічними, рацематів – над родинними живому організму індивідуальними сполуками L-структури, широкий діапазон коливань разових і добових доз магнію в Mg-ЛП. Коливання терапевтичних доз елементу в широких інтервалах свідчить про те, що не визначені головні чинники (будова Mg-АФІ, дозування, розпадання, розчинення, біодоступність, всмоктування / виділення тощо), які впливають на ступінь ефективності ЛЗ.

4. Узагальнено відомі методи одержання і структура магнійдіаміноокислотних хелатних комплексів, які зводяться до двох основних напрямків. Відзначено, що в літературних даних температура та час для отримання сполук варіює у широких межах, не згадується інформація про оптимальні умови отримання комплексів, а також їх аналітична якість.

5. Систематизовано методи отримання магнію лактату. Встановлено наступне: параметри технології одержання  $Mg (L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  (магнію біс (2S)-лактату дигідрату) в літературі згадуються не в повному обсязі, містять ряд недоліків і неточностей, тому технологія потребує детальної розробки і удосконалення у багатьох напрямках.

6. Узагальнено та проведено аналіз відомих методів синтезу магнію підолату. Відзначено недоліки технологій, такі як: багатостадійність процесу отримання, використання пожежо- та вибухо- небезпечних розчинників, наявність в цільовому продукті домішок, недостатність даних для визначення відповідності цільового продукту вимогам монографії ЄФ.

7. Розглянуто особливості технологічного процесу виробництва оральних лікарських засобів. Магнієвмісні оральні препарати в однодозових ампулах не випускаються на фармацевтичному ринку України. Вищезгадана форма випуску є перспективною, так як даний вид контейнеру запобігає окисненню компонентів препарату киснем повітря.

*Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

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. Synthesis, structure and properties of magnesium chelate complexes of proteinogenic S-amino acids and their mixtures with R-enantiomers / D. V. Snehurova, V. P. Snehurov, N. Y. Bevz, L. G. Almackaeva. *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.*



## РОЗДІЛ 2

### ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень

Магній є одним з найважливіших біоелементів, який бере участь більш ніж у 300 реакціях організму. Тому необхідна кількість елемента в кістках, м'язах, м'яких тканинах, клітинах крові є запорукою здорового функціонування всього організму. Важливо відзначити, що нестача магнію є досить поширеною і явно недооціненою проблемою в усьому світі. Його дефіцит не проявляється у вигляді клінічно вираженої симптоматики і, отже, не так легко розпізнається. Незважаючи на цей факт, недостатня кількість магнію в організмі є причиною і пусковим механізмом багатьох захворювань сучасного суспільства. Тому актуальним є питання розробки нових препаратів та удосконалення вже існуючих.

У нашій роботі ми обрали шлях від синтезу і вибору Mg-АФІ до розробки складу і стандартизації промислової технології комбінованих ОР, що дозволить здійснити всебічний комплексний підхід до створення ЛЗ з відповідною якістю.

Комбіновані оральні ЛПП представляють собою складну систему, до якої входить більше ніж один АФІ. Тому при створенні таких препаратів велику увагу необхідно приділяти багатьом факторам: сумісність активних інгредієнтів між собою і ДР, здатність впливати на ефективність один одного, стабільність при зберіганні, безпеку препарату та інші. Виходячи з цього, при розробці ЛЗ необхідно проводити відповідні дослідження для підтвердження його якості на кожному етапі.

Вивчивши літературу, нами були розроблені методичні підходи досліджень, які містять наступні етапи:

Етап 1. Синтез та аналіз магнієвмісних солей з відповідною якістю

- визначення способу отримання сполук;
- розрахунок необхідної кількості вихідних інгредієнтів;
- підбір оптимальних умов протікання реакцій: часового, температурного режимів, рН;
- дослідження та вибір параметрів сушки цільових продуктів;
- доведення аналітичної якості отриманих сполук.

## Етап 2. Одержання орального розчину

- вивчення та вибір основних діючих речовин;

АФІ визначає основні фармакологічні властивості ЛЗ. Тому його вибір повинен відповідати передбачуваній меті, тобто показанням до застосування, способу застосування тощо. Вибір АФІ у ході розробки ЛП необхідно обґрунтовувати експериментально та/або шляхом посилок на відповідні літературні джерела.

- вибір розчинника;
- вивчення та вибір ДР з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей;
- визначення сумісності основних діючих і допоміжних речовин;

Перед розробкою рідких лікарських форм для орального застосування мають бути ретельно проаналізовані характеристики діючих речовин. Велику увагу необхідно приділити наступним питанням: стабільність діючої речовини в розчині, її розчинність на необхідному рівні. Підбір та ефективне використання ДР дозволяє розробникам забезпечити вирішення вищезгаданих питань. Крім того, сумісність ДР з діючими речовинами у твердій формі не гарантує їх сумісність в розчині. Однак, якщо знати механізм деградації діючих речовин, то процес вибору відповідних ДР для використання в розчині набагато спроститься.

- розрахунок необхідної кількості основних і допоміжних речовин для приготування розчину;
- визначення оптимальних часових і температурних режимів приготування розчину;
- вивчення критичних точок приготування розчину;

Визначення критичних параметрів процесу, що складається з послідовності планових вимірювань чи контрольованих показників, дасть можливість запобігти виходу за межі контрольованих параметрів та одержати якісний продукт.

- дослідження значень рН;
- підбір і дослідження впливу фільтруючого матеріалу на ОР;

На цьому етапі необхідно дослідити показники якості розчину при/після контактів з фільтруючими мембранами, довести придатність вибраних фільтруючих матеріалів для процесу виробництва розробленого орального ЛЗ.

- визначення основних показників якості розчину;
- контроль на стадії приготування;

На стадії приготування проводять визначення основних показників якості отриманого ОР згідно проекту методів контролю якості (МКЯ). До таких показників відносяться зовнішній вигляд, рН, відносна густина, якісний та кількісний вміст діючих речовин.

- вибір первинного пакування;

Первинне пакування повинне забезпечити збереження ефективності, якості та безпечності ЛП на всіх етапах його життєвого циклу. Воно не повинно призводити до втрати ЛЗ, в тому числі, за рахунок дифузії або проникнення ЛП через нього; бути досить міцним, щоб утримувати вміст при звичайному використанні; не змінювати своїх властивостей під дією компонентів ЛЗ. Доцільність вибору первинного пакування необхідно підтверджувати для кожної композиції АФІ та ДР у відповідній лікарській формі результатами наукових досліджень.

- вибір режиму стерилізації (при виготовленні ОР в однодозових ампулах);

Важливим фактором збереження якості ЛЗ є забезпечення його мікробіологічної чистоти в процесі зберігання. Для досягнення цієї мети ДФУ передбачає стерилізацію розчинів у первинному пакуванні (кінцева стерилізація). Придатність режиму стерилізації має бути підтверджена

відповідними дослідженнями, так як кожен матеріал має свої фізико-хімічні особливості.

– маркування;

На первинну упаковку ЛП наноситься маркування, яке має містити дані згідно Закону України «Про лікарські засоби» зі змінами від 04.04.2013 р. № 183-VII, ст. 12. [89].

– вивчення стабільності ОР в процесі зберігання та визначення термінів придатності.

Стабільність є важливим показником якості ЛП, оскільки забезпечує збереження їх терапевтичного або профілактичного ефектів, в більшості випадків протягом декількох років в процесі розподілу та зберігання. Критерієм стабільності ЛЗ служить збереження його якості, тобто зовнішнього вигляду, розчинності, кількісного вмісту АФІ. Контроль основних показників якості при визначенні термінів придатності ОР при довгострокових дослідженнях проводять через 3, 6, 9, 12, 18, 24 та 27 місяців згідно проекту МКЯ.

Етап 3. Мікробіологічні дослідження

Етап 4. Стандартизація технології промислового виробництва орального розчину

Етап 5. Фармакологічні дослідження.

Виходячи з основних етапів дослідження ми створили алгоритм розробки ОР, який представлений на рис. 2.1.

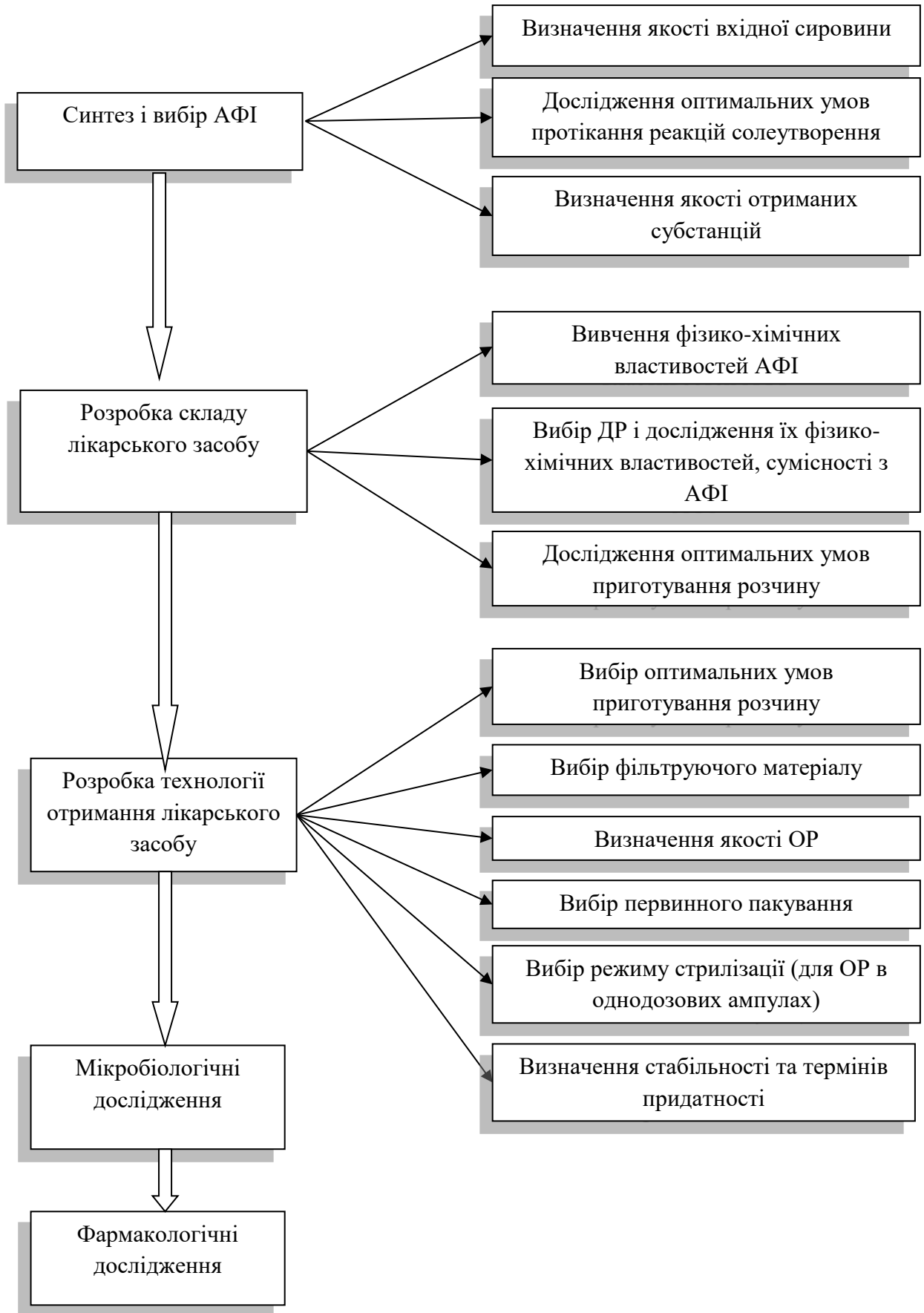


Рис 2.1 Алгоритм створення орального лікарського засобу

## 2.2 Об'єкти досліджень

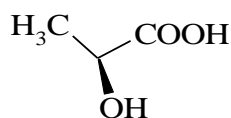
*Магнію оксид легкий* (ДФУ 2.2, 2014, с. 421 або ЄФ, 2013, с. 2677).

MgO

М.м 24.30

Дрібний аморфний порошок білого кольору; практично не розчинний у воді, у якій виявляє лужну реакцію з фенолфталеїном. Містить не менше 98.0% і не більше 100.5% у перерахунку на прожарену речовину.

*Молочна кислота* (ЄФ, 2013, с. 2578).

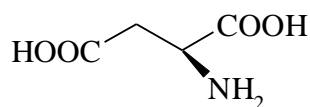


C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>

М.м. 90.10

Прозора або злегка жовта, липка рідина, яка змішується з водою і 96% етанолом. Кількісний вміст не менше 88.0% і не більше 92.0% C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, з яких не менше 95% S-енантіомер.

*Аспарагінова кислота* (ДФУ 2.2, 2014, с. 64 або ЄФ, 2013, с. 1594).

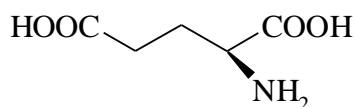


C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>N

М.м. 133.10

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали; мало розчинні у воді, практично не розчинні у 96% спирті і ефірі. Розчинний у розведених мінеральних кислотах і в розведених розчинах лужних гідроксидів. Кількісний вміст не менше 98.5 % і не більше 101.5 % у перерахунку на суху речовину [43].

*Глутамінова кислота* (ДФУ 2.2, 2014, с. 170 або ЄФ, 2013, с. 2344).

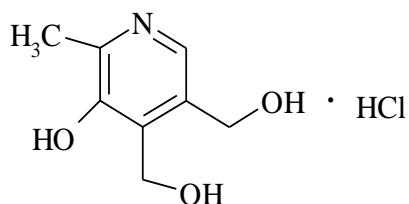


C<sub>5</sub> H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>

М.м. 147.10

Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали; легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний у холодній воді, практично не розчинний в кислоті оцтовій, ацетоні, 96% спирті, ефірі. Містить не менше 98.5% і не більше 100.5% (2S)-2-амінопентадіової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

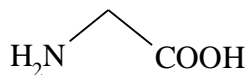
*Піридоксину гідрохлорид* (ДФУ 2.2, 2014, с. 534 або ЄФ, 2013, с. 3133).



М.м. 205.60

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору, легко розчинний у воді, мало розчинний у 96% спирті, практично не розчинний в ефірі. Містить не менше 99.0% і не більше 101.0% (5-гідрокси-6-метилпіридин-3,4-диїл)диметанол гідрохлориду у перерахунку на суху речовину.

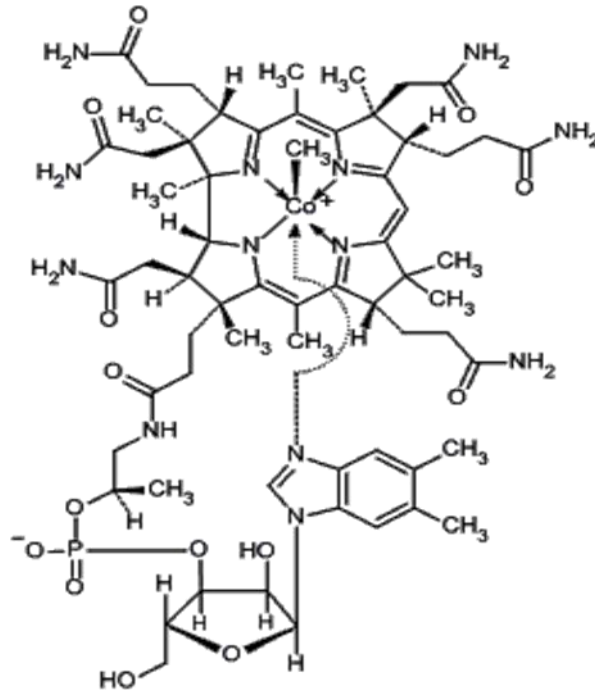
*Гліцин* (ДФУ 2.2, 2014, с. 169 або ЄФ, 2013, с. 2357).



М.м. 75.10

Кристалічний порошок білого кольору; легко розчинний у воді, мало розчинний у 96% спирті, практично не розчинний в ефірі. Містить не менше 98.5% і не більше 101.0% 2-аміноетанолової кислоти, у перерахунку на суху речовину.

*Метилкобаламін* (Японська Фармакопея 16 вид., 2011, с. 1066).



$C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$

М.м. 1344.38

Темно червоні кристали або кристалічний порошок, мало розчинний у воді, слабо розчинний в етанолі (99.5), практично не розчинний в ацетонітрилі. Метилкобаламін має містити не менше 98.0 %  $C_{63}H_{91}CoN_{13}O_{14}P$ .

В якості допоміжних речовин використовували:

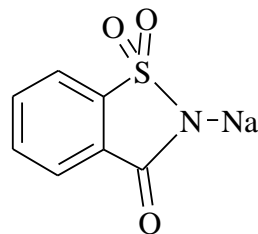
*Натрію метабісульфіт* (ДФУ 2.2, 2014, с. 482 або ЄФ, 2013, с. 3254).

$Na_2S_2O_5$

М.м. 190.10

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору або безбарвні кристали, легко розчинний у воді, мало розчинний у 96% спирті. Натрію метабісульфіт містить не менше 95.0% і не більше 100.5%  $Na_2S_2O_5$ .

*Сахарин натрію* (ЄФ, 2013, с. 3192).



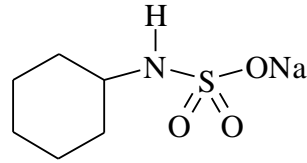
$C_7H_4NNaO_3S$

М.м. 205.20



Білий або майже білий кристалічний порошок чи безбарвні кристали; легко розчиняється у воді, погано розчиняється у 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 99.0% і не більше 101.0% у перерахунку на суху речовину.

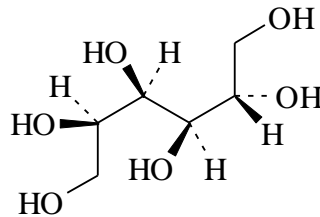
*Натрію циклаамат* (ЄФ, 2013, с. 3241).



$C_6H_{12}NNaO_3S$ .....М.м. 201.20

Білий або майже білий, кристалічний порошок або безбарвні кристали; легко розчиняється у воді, погано розчиняється у 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 98.5% і не більше 101.0% у перерахунку на суху речовину.

*Сорбітол* (ЄФ, 2013, с. 3284).

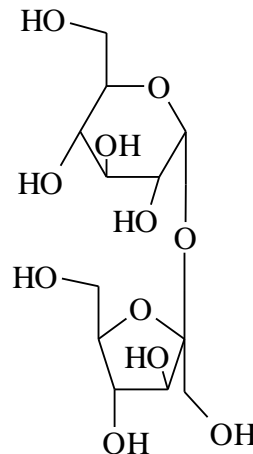


$C_6H_{14}O_6$

М.м. 182.20

Білий або майже білий, кристалічний порошок; добре розчиняється у воді, практично не розчинний в 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 97.0% і не більше 102.0% у перерахунку на суху речовину.

*Сахароза* (ЄФ, 2013, с. 3321).

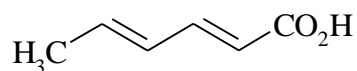


$C_{12}H_{22}O_{11}$

М.м. 342.30

Білий або майже білий, кристалічний порошок, або блискучі безбарвні або білі або майже білі кристали; добре розчиняється у воді, погано розчиняється в 96% етанолі, практично не розчиняється в безводному етанолі.

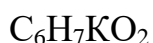
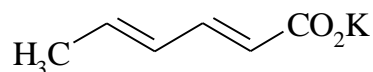
*Сорбінова кислота* (ДФУ 2.2, 2014, с.593 або ЄФ, 2013, с. 3281).



М.м. 112.10

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору; мало розчиняється у воді, легко – в 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 99.0% і не більше 101.0% у перерахунку на суху речовину.

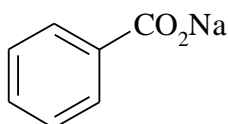
*Калію сорбат* (ЄФ, 2013, с. 3076).



М.м. 150,20

Білий або майже білий порошок або гранули, легко розчиняється у воді, погано розчиняється у 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 99.0% і не більше 101.0% у перерахунку на суху речовину.

*Натрію бензоат* (ДФУ 2.2, 2014, с. 472 або ЄФ, 2013, с. 3232).



М.м. 144.10

Кристалічний або гранульований порошок, або пластівці білого або майже білого кольору; слабо гігроскопічний; легко розчиняється у воді, помірно розчиняється в 96% етанолі. Кількісний вміст не менше 99.0% і не більше 100.5% у перерахунку на суху речовину.

*Ароматизатори харчові «вишня», «малина», «персик» «карамель»* (ТУ У 15.8-23788752-001-2001.) – рідини, які додаються для створення і покращення запаху.

Розчинником в усіх дослідженнях була вода очищена (ВО).

*Вода очищена* (ДФУ 2.2, 2014, с.129 або ЄФ, 2013, с. 3561).

Прозора безбарвна рідина без запаха і смаку; одержують із води питної дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим прийнятним способом.

Використані у роботі, реактиви і розчини відповідали вимогам ДФУ та інших стандартів.

У фармакологічних дослідженнях в якості препаратів порівняння були використані: «Магне-В<sub>6</sub>», розчин для внутрішнього застосування, ампули по 10 мл (Sanofi, Франція), «Магнію сульфат-Дарниця», розчин для ін'єкцій, ампули по 10 мл (Дарниця, Україна). Об'єкти мали наступний склад:

– «Магне-В<sub>6</sub>» розчин для внутрішнього застосування ампули 10 мл №10, серій 393 та 608, виробник Sanofi, Франція, містить:

магнію лактату дигідрату 186 мг

магнію підолату 936 мг

піридоксину гідрохлориду 10 мг

натрію метабісульфіту 15 мг, натрію сахаринату 15 мг, штучного аромату карамелі-вишні 0,3 мл (формула 1545), води очищеної до 10 мл. Сума Mg<sup>2+</sup> 100 мг на 10 мл препарату.

– «Магнію сульфат-Дарниця», розчин для ін'єкцій 25% ампули 10 мл №10, серія 30114, виробник Дарниця, Україна, містить:

магнію сульфату гептагідрату 2500 мг (Mg<sup>2+</sup> 246.4 мг)

води для ін'єкцій до 10 мл.

## 2.3 Методи досліджень

При виконанні роботи були використані фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, фармакоекономічні, біологічні, фармакологічні методи досліджень.

### 2.3.1 Фізичні, хімічні та фізико-хімічні методи досліджень

Зважування усіх речовин, які були використані в експериментах здійснювали на вагах лабораторних типу SPS602F Scout Pro. Виробник: Фірма «Ohaus», США. Наважки речовин та препаратів при проведенні аналітичних досліджень зважували на аналітичних вагах типу PA 214 Pioneer. Виробник: фірма «Ohaus», США.

На різних етапах науково-дослідної роботи потенціометричне визначення рН розчинів проводили згідно до вимог ДФУ 2.1, п. 2.2.3 на рН-метрі марки Mi-180, виробник MARTINI instruments (Румунія). Усі виміри проводили в інтервалі температур від 20 до 25 °С.

#### *Магнію L-лактат*

Дослідження аналітичної якості солей, а також ОР «Маг-М6693» проводили під керівництвом к.фарм. наук Бевз Н.Ю.

Визначення показників якості отриманої субстанції магнію біс(2S) лактату дигідрату проводили згідно до вимог статті ЄФ 2013, с. 2676 за загальноприйнятими методиками, викладеними в ЄФ.

Додатково визначали питоме оптичне обертання. Для цього 5.0 г субстанції розчиняли при нагріванні у вільній від вуглекислого газу воді (яка отримується після 30-ти хвилинного кип'ятіння), доводили цим же розчинником до 100 мл. Визначали кут оптичного обертання згідно до вимог ДФУ 2.1, 2015, п. 2.2.7 на поляриметрі WZZ-2S (Zhejiang Nade Scientific instrument Co., LT, Китай).

#### *Магнію L-нідолат*

Кількісне визначення проміжного продукту  $Mg(L-ГЛУ)_2$  проводили комплексонометричним методом згідно до вимог ЄФ, 2013, п. 2.5.11.

Визначення показників якості отриманої субстанції  $Mg(L-ПД)_2$  проводили згідно до вимог статті ЄФ 2013, с. 2679 за загальноприйнятими методиками, викладеними в ЄФ.

Властивості і розчинність вивчали після видалення із концентрату розчинника: 10 мл отриманого кінцевого продукту (~2.0 г АФІ) сушили у вакуум-сушильній шафі при температурі близько 130 °С до постійної ваги.

Для дослідження інших показників якості використовували безпосередньо концентрат, розведений до необхідних параметрів згідно монографії.

Випробування на чистоту проводили розбавленням 26.71 мл концентрату (5.0 г АФІ) ВО, до 50.0 мл з утворенням 10% (в/о) розчину.

Супутні домішки знаходили наступним чином:

Домішка А. 1.34 мл концентрату (0.250 г АФІ) розбавляли 2.66 мл ВО, доводили метанолом до 50.0 мл і визначали методом ТШХ. В роботі використовували тонкошарові пластинки TCL aluminium sheets Silica gel 60 F254 фірми „ Merck” (Німеччина).

Домішка В і інші домішки. 2.67 мл концентрату (0.500 г АФІ) доводили рухомою фазою до 100.0 мл і визначали методом РХ. При визначенні супровідних домішок методом РХ використовували рідинний хроматограф зі спектрофотометричним детектором «Waters» за таких умов (ЄФ, 2013, п. 2.2.29):

- колонка Symmetry C18 розміром 250 x 4.6 мм з розміром частинок 5 мкм;
- нерухома фаза: силікагель октадесаліцилсаліцирований для хроматографії (5 мкм);
- рухома фаза: розчиняли 1.56 г натрію дигідроген фосфату в 1000 мл води та регулювали рН до 2.5 за допомогою 10% фосфорної кислоти;
- швидкість рухомої фази 1.5 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 210 нм;
- об'єм проби, що вводиться – по 10 мкл випробуваного розчину та розчинів порівняння.

Питоме оптичне обертання для 10% розчину визначали згідно з методикою ЄФ, 2013, п.2.2.7 на поляриметри WZZ-2S (Zhejiang Nade Scientific instrument Co., LT, Китай).

#### *Оральні розчини на основі солей магнію*

Отримані ОР аналізували згідно з фармакопейними методиками за наступними показниками (табл. 2.1):

Таблиця 2.1

**Загальні методи контролю якості оральних розчинів за  
фармакопейними методиками**

№ з/п	Показник якості	Метод контролю	Нормативний документ
1.	Відносна густина	Фізичний	ДФУ 2.0, 2.2.5
2.	pH розчину	Потенціометричний	ДФУ 2.0, 2.2.3
3.	Об'єм вмісту контейнера	Об'ємний	ДФУ 2.0, 2.9.28
4.	Однорідність маси доз	Фізичний	ДФУ 2.0, 2.9.27
5.	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний	ДФУ 2.0, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
6.	Ефективність антимікробних консервантів	Мікробіологічний	ДФУ 2.0, 5.1.3
7.	Ідентифікація та кількісне визначення	Фізико-хімічні	ДФУ 2.0

*Оральний розчин «Маг-М6693»*

Визначення показників якості ОР «Маг-М6693» проводили методами, представленими в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

**Показники якості орального розчину в ампулах по 10 мл  
«Маг-М6693» (специфікація згідно МКЯ)**

Показники	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Прозора рідина світло коричневого кольору зі специфічним запахом	За п. 1 МКЯ ЛЗ, візуально
Ідентифікація		
Магній	Характерна реакція на магній	За п. 2.1 МКЯ, ДФУ*, 2.3.1
Підолат	Основна пляма на хроматограмі досліджуваного розчину повинна співпадати за розміщенням і зовнішнім виглядом з основною плямою на хроматограмі стандартного розчину	За п. 2.2 МКЯ, ДФУ*, 2.2.27

Продовж. табл. 2.2

1	2		3
Лактат	Характерна реакція на лактат		За п. 2.3 МКЯ, ДФУ*, 2.3.1
Піридоксину гідрохлорид	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Піридоксину гідрохлорид, час утримування основних піків мають збігатися з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння		За п. 2.4 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
<b>Випробування</b>			
рН	Від 5.5 до 6.5		За п. 3.1 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.3
Відносна густина	Від 1.050 до 1.070		За п. 3.2 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.5
Об'єм вмісту упаковки	Об'єм вмісту однієї упаковки має бути не менше номінального		За п. 3.3 МКЯ ЛЗ
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше $10^2$ КУО/мл. Загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – не більше $10^1$ КУО/мл. Не допускається наявність бактерій <i>Escherichia coli</i> в 1 мл		За п. 3.4 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13
	На момент випуску	Під час зберігання	
<b>Кількісне визначення</b>			
Піридоксину гідрохлорид	0.95-1.05 мг/мл	0.90-1.10 мг/мл	За п. 4.1 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
Магній	9.5-10.5 мг/мл	9.0-11.0 мг/мл	За п. 4.2 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.5.11

Примітка. \* – діюче видання ДФУ.

Ідентифікацію підолату проводять методом ТШХ згідно вимог ДФУ 2.0 (2.2.27), використовуючи пластину, яка вкрита силікагелем (г).

*Стандартний розчин.* Розчиняють 0.2 г магнію підолату (г), робочого стандарту у воді Р і доводять об'єм до 5 мл цим же розчинником.

*Досліджуванний розчин.* 2 мл досліджуваного розчину доводять водою Р до 5 мл.

*Хід визначення.* На пластину наносять окремо по 5 мкл стандартного та досліджуваного розчинів. Проводять розвиток фронту на відстань 15 см мобільною фазою (r). Висушують пластину на повітрі.

Пластину обприскують розведеним розчином гіпохлориту натрію (r) і залишають сохнути на повітрі. Висушену пластину обприскують етанолом Р для усунення надлишку натрію гіпохлориту Р. Залишають сохнути. Суху пластину оброблюють розчинами калію йодиду та крохмалю.

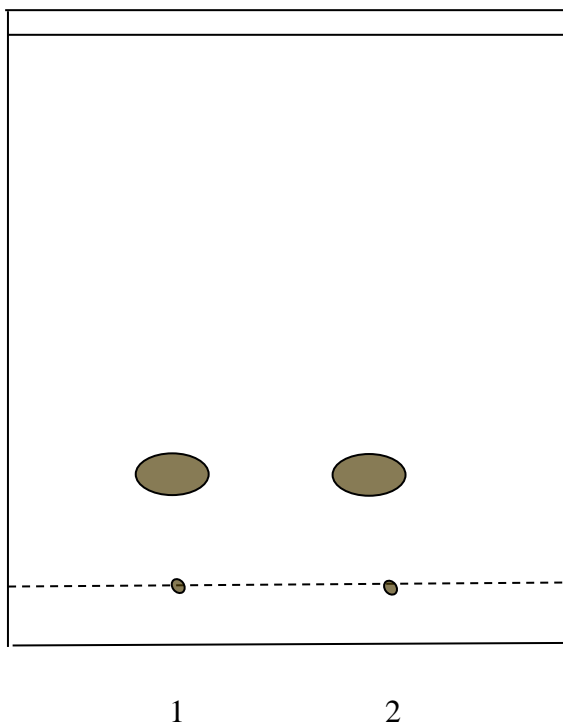


Рис. 2.2 Схема хроматограми ідентифікації магнію підолату. 1. розчин порівняння – 5 мкл (200 мкг магнію підолату); 2. випробуваний розчин «Маг-М6693» – 5 мкл (близько 200 мкг магнію підолату).

Кількісне визначення піридоксину гідрохлориду проводять методом РХ (ДФУ 2.0, п. 2.2.29). Хроматографування проводили на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:



- колонка розміром 150×4.6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р (Hydrosphere C18, розміром 150 x 4.6 мм, фірми YMC) з передколонкою, з розміром часток 3 мкм;
- рухома фаза: суміш 85 об'ємів розчину А і 15 об'ємів метанолу Р;
- швидкість потоку: 2 мл у хвилину;
- об'єм проби, що вводиться – по 20 мкл випробуваного та стандартного розчинів.

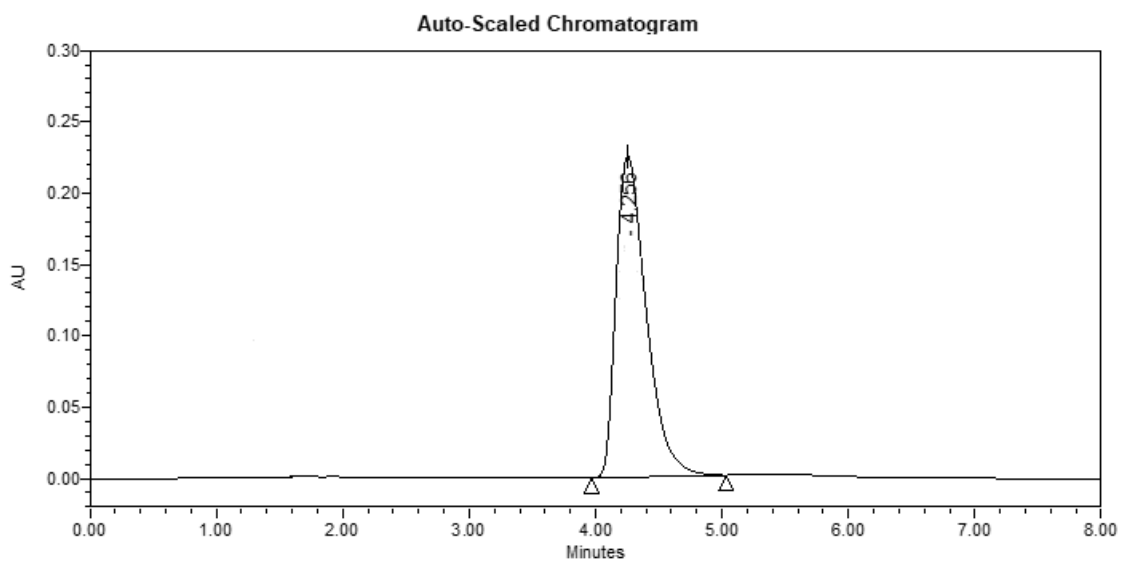


Рис. 2.3 Типова хроматограма випробуваного розчину, одержана в тесті «Кількісне визначення. Піридоксину гідрохлорид»: 1 пік – піридоксину гідрохлорид.

Вміст піридоксину гідрохлориду ( $X$ ) в 10 мл препарату, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X (\text{мг} / \text{мл}) = \frac{m_{(s)} \cdot T \cdot S_{(a)} \cdot 1}{100 \cdot S_{(s)} \cdot 5}, \quad (2.1)$$

де  $m_{(s)}$  – маса наважки (мг) піридоксину гідрохлориду;  
 $T$  – вміст (% , м/м) піридоксину гідрохлориду, робочого стандарту;  
 $S_{(a)}$  – площа під піком піридоксину гідрохлориду на хроматограмі досліджуваного розчину;

$S_{(s)}$  – площа під піком піридоксину гідрохлориду на хроматограмі стандартного розчину.

*Оральний розчин «Магліцимет»*

Методи кількісного визначення діючих речовин та інших показників в другому ОР – «Магліцимет» – проводилися спільно із співробітниками лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» під керівництвом завідувача лабораторії, кандидата фармацевтичних наук Зінченко О. А.

Показники якості ОР «Магліцимет» приведені в таблиці 2.3.

*Таблиця 2.3*

**Показники якості орального розчину «Магліцимет» (специфікація згідно МКЯ)**

Показники	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Прозора рідина світло рожевого кольору зі специфічним запахом	За п. 1 МКЯ ЛЗ, візуально
<b>Ідентифікація</b>		
Аспарагінова кислота, глутамінова кислота	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Аспарагінова кислота, глутамінова кислота», час утримування основних піків аспарагінової кислоти і глутамінової кислоти мають збігатися з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29

Продовж. табл. 2.3

1	2	3
Метилкобаламін	Спектр поглинання випробовуваного розчину, отриманий в розділі «Кількісне визначення. Метилкобаламін», в області від 475 нм до 600 нм повинен мати максимум за довжини хвилі ( $525 \pm 2$ ) нм	За п. 2.2 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.25
Гліцин	На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Гліцин», час утримання основного піка гліцину має співпадати з часом утримування цього піка на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.3 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
Магній	Характерна реакція на магній	За п. 2.4 МКЯ, ДФУ*, 2.3.1
Калію сорбат	На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Калію сорбат», час утримування основного піку калію сорбату має збігатися з часом утримування цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.5 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
Випробування		
pH	Від 5.0 до 6.0	За п. 3 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.3
Відносна густина	Від 1.060 до 1.080	За п. 4 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.5, метод 1
Речовини, що виявляються нінгідрином	Не більше 0.5% будь-якої домішки	За п. 5 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.27
Об'єм вмісту упаковки	Об'єм вмісту однієї упаковки має бути не менше номінального	За п. 6 МКЯ ЛЗ
Однорідність маси доз	Маса двох індивідуальних доз може відхилитися від середнього значення для 20 доз у межах, що не перевищують $\pm 10\%$ . Жодна індивідуальна маса доз при цьому не має відхилитися від середньої маса більше $\pm 20\%$	За п. 7 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.9.27
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше $10^2$ КУО/мл. Загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – не більше $10^1$ КУО/мл. Не допускається наявність бактерій <i>Escherichia coli</i> в 1 мл	За п. 8 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13

Продовж. табл. 2.3

1	2		3
Кількісне визначення	На момент випуску	Під час зберігання	
Магній	9.5-10.5 мг/мл	9.0-11.0 мг/мл	За п. 9.1 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.5.11
Гліцин	9.5-10.5 мг/мл	9.0-11.0 мг/мл	За п. 9.2 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
Метилкобаламін	0.00225-0.00275 мг/мл		За п. 9.3 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29.
Аспарагінова кислота, глутамінова кислота	72.9-80.6 мг/мл	69.0-84.4 мг/мл	За п. 9.4 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29
	34.5-38.2 мг/мл	32.7-39.9 мг/мл	
Калію сорбат	1.4-1.6 мг/мл	1.3-1.7 мг/мл	За п. 9.5 МКЯ ЛЗ, ДФУ*, 2.2.29

Примітка. \* – діюче видання ДФУ.

Ідентифікацію аспарагінової та глутамінової кислот проводять одночасно з визначенням їх кількісного вмісту в препараті. Кількісне визначення глутамінової та аспарагінової кислот проводили методом РХ (ДФУ\*, 2.2.29).

*Буферний розчин рН 6.0.* 1.2 г дикалію гідрофосфату *P* розчиняють в 1000 мл води *P* і додають кислоту фосфорну розведену *P* до рН (6.00±0.05) (ДФУ\*, 2.2.3).

*Розчин порівняння.* Близько 77.0 мг (точна наважка) стандарту (СЗ) аспарагінової кислоти і близько 36.0 мг (точна наважка) СЗ глутамінової кислоти розчиняють у воді *P* на ультразвуковій бані при температурі 40°C протягом 15 хв і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100.0 мл. Розчин використовують свіжоприготованим.

*Випробовуваний розчин.* 1.0 мл препарату доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл. Розчин використовують свіжоприготованим.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- хроматографічна колонка Waters Spherisorb CNRP розміром (4.6 x 250) мм, заповнена сорбентом з розміром частинок 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: *ацетонітрил P1* - буферний розчин рН 6.0 (1:99), дегазована крізь фільтр ПОР-16 або будь-яким іншим способом;
- швидкість рухомої фази – 1 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 200 нм;
- температура колонки – 25°C;
- порядок виходу піків: 1 пік – аспарагінова кислота, 2 пік – глютамінова кислота;
- хроматографічну колонку врівноважують рухомою фазою протягом не менше 60 хв.

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння, отримуючи від 2 до 5 хроматограмм. З отриманих хроматограм розраховують відносне стандартне відхилення (*RSD*) для площ піків аспарагінової та глютамінової кислот. Отримання паралельних хроматограмм ( $n_0$ ) припиняють при досягненні вимог до *RSD* (ДФУ\*, 2.2.46, таблиця 2.2.46.-2).

Хроматографують по 10 мкл розчину порівняння і випробуваного розчину, отримуючи кількість паралельних хроматограм ( $n$ ) не менш, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи.

Вміст аспарагінової кислоти або глютамінової кислоти ( $X_{4i}$ ) в 1 мл препарату, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_{4i} = \frac{S_{i1} \cdot m_{0i} \cdot 100 \cdot P_i}{S_{0i} \cdot 100 \cdot 1 \cdot 100} = \frac{S_{i1} \cdot m_{0i} \cdot P_i}{S_0 \cdot 100}, \quad (2.2)$$

де  $S_{i1}$  – середнє значення площ піків аспарагінової кислоти або глютамінової кислоти, відповідно, розраховане з хроматограм випробуваного розчину;

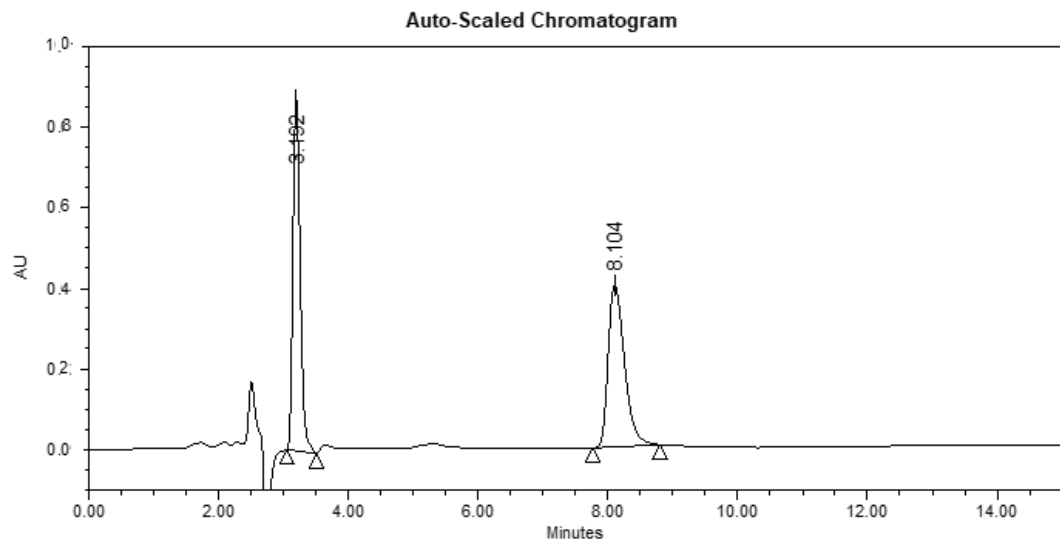
$S_{0i}$  – середнє значення площ піків аспарагінової кислоти або глутамінової кислоти, відповідно, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

$m_{oi}$  – маса наважки СЗ аспарагінової кислоти або глутамінової кислоти, відповідно, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$P_i$  – вміст основної речовини в СЗ аспарагінової кислоти або глутамінової кислоти, відповідно, у відсотках.

Були встановлені наступні межі вмісту діючої речовини в препараті *Магліцимет, оральний розчин*: аспарагінової кислоти ( $C_4H_7NO_4$ ) в 1 мл препарату має бути від 72.9 до 80.6 мг/мл під час випуску, та від 69.0 до 84.4 мг/мл протягом терміну придатності; глутамінової кислоти ( $C_5H_9NO_4$ ) в 1 мл препарату має бути від 34.5 мг/мл до 38.2 мг/мл під час випуску, та від 32.7 мг/мл до 39.9 мг/мл протягом терміну придатності.

На рис. 2.4 приведена типова хроматограма випробуваного ОР «Магліцимет» при кількісному визначенні сполук.



Integration Results

Name	RT	Start Time	End Time	Area	Height	% Area	Int Type
1	3.192	3.050	3.500	686870	88339	49.37	bb
2	8.104	7.767	8.800	704504	40303	50.63	BB

Рис. 2.4 Типова хроматограма випробуваного розчину, одержана в тесті «Кількісне визначення. Аспарагінова кислота, глутамінова кислота»: 1 пік – аспарагінова кислота; 2 пік – глутамінова кислота.

*Кількісне визначення магнію* проводять методом комплексонометричного титрування (ДФУ\*, 2.5.11).

*0.1 М розчин натрію едетату.* 37.5 г натрію едетату *P* розчиняють в 500 мл *P* і доводять об'єм розчину тим самим розчинник до 1000.0 мл.

3.0 мл препарату поміщають в конічну колбу місткістю 500 мл, додають 300 мл *P*, 10.0 мл *аміачного буферного розчину рН 10.0 P* і титрують 0.1М розчином натрію едетату до синього забарвлення, використовуючи 0.05 г *індикаторної суміші еріохромного чорного 11 P*.

Вміст магній-іона ( $X_1$ ) в 1 мл препарату, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_1 = \frac{V \cdot K \cdot 2.431}{10}, \quad (2.3)$$

де  $V$  – об'єм 0.1 М розчину натрію едетату, витрачений на титрування випробуваного розчину;

$K$  – поправочний коефіцієнт до титру 0.1 М розчину натрію едетату;

2.431 – кількість магній-іона, яка відповідає 1 мл 0.1 М розчину натрію едетату.

Були встановлені наступні межі вмісту діючої речовини в препараті *Магліцимет, оральний розчин*: вміст магнію ( $Mg^{2+}$ ) в 1 мл препарату має бути від 9.5 мг до 10.5 мг (тобто,  $10.0 \text{ мг} \pm 5\%$ ), під час випуску, та від 9.0 мг до 11.0 мг (тобто,  $10.0 \text{ мг} \pm 10\%$ ) протягом терміну придатності.

*Кількісне визначення гліцину* проводять згідно з розробленою методикою методом РХ (ДФУ\*, 2.2.29).

*Розчин порівняння.* Близько 60 мг (точна наважка) СЗ гліцину поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють в рухомій фазі, доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до позначки і перемішують.

*Випробовуваний розчин.* 3.0 мл препарату доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка Discovery Bio C18 розміром (250×4.6) мм, заповнена силікагелем октадецилсілільним для хроматографії Р з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: розчин 2 г/л *триетиламіну Р*, рН якого доведено до 3.0 *фосфорною кислотою Р* – *ацетонітрил Р* (94:6);
- швидкість рухомої фази – 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 220 нм;
- температура колонки – 30 С.

Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння, отримуючи від 2 до 5 хроматограм. З отриманих хроматограм розраховують відносне стандартне відхилення (*RSD*) для площ піків. Отримання паралельних хроматограм ( $n_0$ ) припиняють при досягненні вимог до *RSD* (ДФУ\*, 2.2.46, таблиця 2.2.46.-2).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піків гліцину має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піків гліцину має бути не більше 1.8.

Хроматографують по 50 мкл розчину порівняння і випробуваного розчину, отримуючи кількість паралельних хроматограм ( $n$ ) не менш, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи.

Вміст гліцину ( $X_2$ ) в 1 мл препарату, в міліграмах, розраховують за формулою:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot P}{S_0 \cdot 50 \cdot 3 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot 300}, \quad (2.4)$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піків гліцину, розраховане з хроматограм випробуваного розчину;



$S_0$  – середнє значення площ піків гліцину, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ гліцину, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$P$  – вміст основної речовини в СЗ гліцину, в процентах.

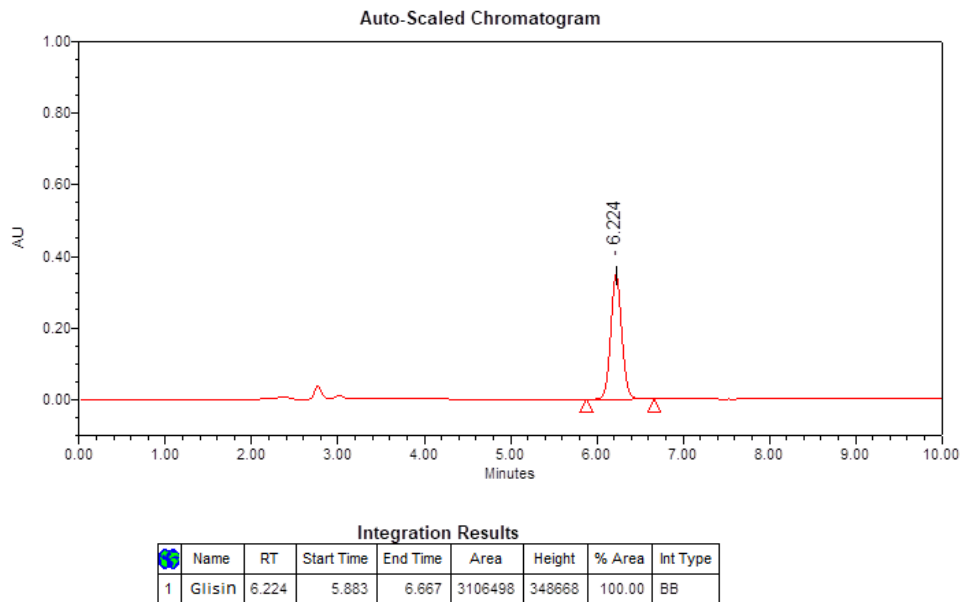


Рис. 2.5 Типова хроматограма випробовуваного розчину, одержана в тесті «Кількісне визначення. Гліцин»: 1 пік – гліцин.

З урахуванням вимог ДФУ\* були встановлені наступні межі вмісту діючої речовини: вміст гліцину ( $C_2H_5NO_2$ ) в 1 мл препарату має бути під час випуску: від 9.5 мг до 10.5 мг (тобто  $\pm 5\%$ ) і протягом терміну придатності: від 9.0 мг до 11.0 мг (тобто  $\pm 10\%$ ).

*Кількісне визначення метилкобаламіну проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях (ДФУ\*, 2.2.25).*

*Випробування проводять у захищеному від яскравого світла місці.*

*Розчини готують безпосередньо перед використанням у мірному посуді з темного скла.*

*Фосфатний буферний розчин рН 6.8. 250.0 мл калію дигідрофосфату 0.2 М розчину Р поміщають у мірну колбу місткістю 1000 мл, додають 112.0*

мл 0.1 М розчину натрію гідроксиду і доводять об'єм розчину водою Р до позначки.

*Випробовуваний розчин.* 36.0 мл препарату упарюють досуха під вакуумом, сухий залишок розчиняють в 15 мл *фосфатного буферного розчину рН 6.8*, кількісно переносять у мірну колбу місткістю 20 мл та доводять до позначки тим самим розчинником.

*Розчин порівняння.* 25 мг (точна наважка) *USP RS метилкобаламіну* поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 50 мл *фосфатного буферного розчину рН 6.8*, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують. 5.0 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл та доводять *фосфатним буферним розчином рН 6.8* до позначки. 5.0 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл та доводять *фосфатним буферним розчином рН 6.8* до позначки.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 525 нм в кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин *фосфатний буферний розчин рН 6.8*.

Вміст метилкобаламіну ( $X_3$ ) 1 мл розчину, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{A \cdot 20 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 5 \cdot P \cdot 1}{A_0 \cdot 36 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_0 \cdot P}{A_0 \cdot 900000}, \quad (2.5)$$

де А – середнє значення оптичної густини метилкобаламіну, отримане з випробовуваного розчину;

$A_0$  – середнє значення оптичної густини метилкобаламіну, отримане з розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки *USP RS метилкобаламіну*, у міліграмах;

Р – вміст основної речовини в *USP RS метилкобаламіну*, у відсотках.

*Речовини, виявлювані нінгідрином.* Визначення проводять методом ТШХ (ДФУ 2.0, 2.2.27).

У всіх амінокислотах, згідно з вимогами ДФУ, проводять визначення речовин, які виявляються нінгідрином методом ТШХ. Вміст будь-якої речовини в амінокислоті як правило не має перевищувати 0.5 %.

Тому в препараті *Магліцимет*, *оральний розчин* для кислоти аспарагінової та кислоти глютамінової введено визначення речовин, виявлюваних нінгідрином, у відповідності з ДФУ. В роботі використовували хроматографічної пластинки Кісельгель 60 («Merck», Німеччина). Типова хроматограма представлена на рис. 2.6.

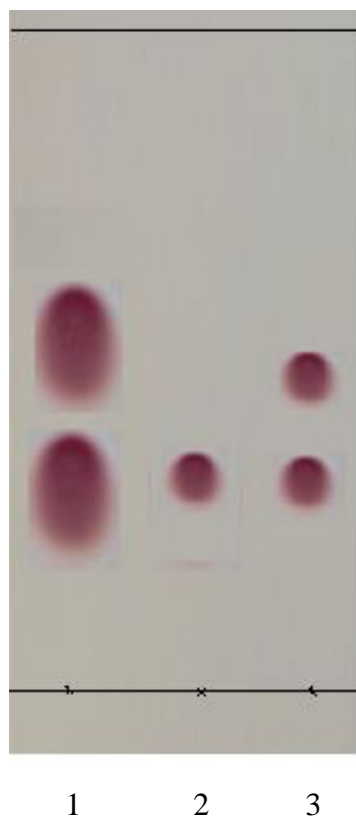


Рис. 2.6 Хроматограма для визначення тесту «Речовини, що виявляються нінгідрином» в системі розчинників *кислота оцтова крижана Р - вода Р - бутанол Р (20: 20: 60)* після обробки відповідно до методики.

1. випробуваний розчин – 5 мкл (близько 38 мкг аспарагінової кислоти і близько 18 мкг глютамінової кислоти);
2. розчин порівняння (а) – 5 мкл (0.25 мкг аспарагінової кислоти);
3. розчину порівняння (b) – 5 мкл (2 мкг кислоти глютамінової і 2 мкг кислоти аспарагінової).

*Калію сорбат.* Визначення проводять методом РХ (ДФУ\*, 2.2.29).

*Буферний розчин рН 4.5.* 770.8 мг амонію ацетату Р розчиняють в 1000 мл води Р і додають кислоти оцтової Р до рН ( $4.5 \pm 0.05$ ) (ДФУ\*, 2.2.3).

*Розчин порівняння.* Близько 45 мг (точна наважка) СЗ калію сорбату поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють в рухомій фазі, доводять об'єм розчину тією самою рухомою фазою до позначки і перемішують. 5 мл отриманого розчину доводять рухомою фазою до 50.0 мл.

*Випробовуваний розчин.* 3.0 мл препарату доводять рухомою фазою до об'єму 50.0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка LiChrospher 60 RP-Select В розміром (125×4.0) мм, заповнена силікагелем з розміром часток 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: буферний розчин рН 4.5 – метанол Р (50:40);
- швидкість рухомої фази – 1.0 мл/хв;
- детектування за довжини хвилі 240 нм;
- температура колонки – 25°C.

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння, отримуючи від 2 до 5 хроматограм. З отриманих хроматограм розраховують відносне стандартне відхилення (*RSD*) для площ піків калію сорбату. Отримання паралельних хроматограм ( $n_0$ ) припиняють при досягненні вимог до *RSD* (ДФУ\*, 2.2.46, таблиця 2.2.46.-2).

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння виконуються наступні умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована для піків калію сорбату має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;
- коефіцієнт симетрії піків калію сорбату має бути не більше 1.8.

Хроматографують по 20 мкл розчину порівняння і випробуваного розчину, отримуючи кількість паралельних хроматограм (n) не менш, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи.

Вміст калію сорбату ( $X_5$ ) в 1 мл препарату, в міліграмах, розраховують за формулою:

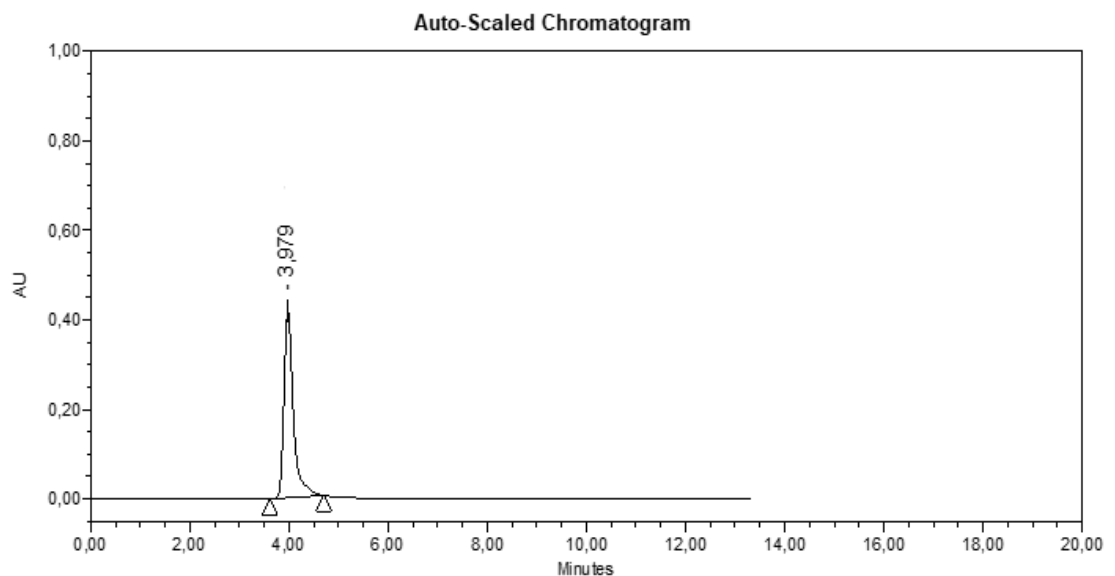
$$X_5 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 5 \cdot P}{S_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 3 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot 3000}, \quad (2.6)$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піків калію сорбату, розраховане з хроматограм випробуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків калію сорбату, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ калію сорбату, взята для приготування розчину порівняння, в міліграмах;

$P$  – вміст основної речовини в СЗ калію сорбату, у відсотках.



Integration Results

Name	RT	Area	Height	% Area
1 Sorbat K	3,979	5552140	419323	100,00

Рис. 2.7 Типова хроматограма випробуваного розчину, одержана в тесті «Кількісне визначення. Калію сорбат»: 1 пік – калію сорбат.

З урахуванням вимог ДФУ\* були встановлені наступні межі вмісту діючої речовини: вміст калію сорбату ( $C_6H_7KO_2$ ) в 1 мл препарату має бути під

час випуску: від 1.4 мг до 1.6 мг (тобто  $\pm 5\%$ ) і протягом терміну придатності: від 1.3 мг до 1.7 мг (тобто  $\pm 10\%$ ).

### 2.3.2 Фармако-технологічні випробування

*Методика визначення впливу фільтруючих матеріалів на показники якості оральних розчинів*

У 3 колби з притертими пробками поміщають зразок приготованого ОР та досліджуваний фільтруючий матеріал у співвідношенні на 1 см<sup>2</sup> фільтруючого матеріалу 1 мл розчину, що досліджується. В 1 колбу з притертою пробкою поміщають контрольний розчин препарату без фільтруючого матеріалу. Колби залишають в темному місці при температурі  $25\pm 2^\circ\text{C}$  на 24 години. По закінченню часу витримки розчин, що досліджується, аналізують за наступними показниками: прозорість, кольоровість, рН розчину, кількісний вміст діючих речовин відповідно до методик, які описані у даному розділі.

Фільтруючий матеріал вважається придатним, якщо показники 3-х паралельних дослідів збігаються з показниками контрольного розчину препарату.

*Методики вибору коригуючих речовин*

Для усунення неприємного смаку і запаху розчинів підбиралися коригуючі речовини: підсолоджувач і ароматизатор.

Вибір підсолоджувача для оральних розчинів проводили за методиками О.І. Тенцової та І.А. Єгорова [90-92]. Визначення смакових характеристик ОР добровольцями проводилося на основі «сліпого» методу. Він передбачає те, що учасникам не було відомо назву АФІ, підсолоджувача та його концентрацію. Також під час дослідження чоловікам та жінкам було рекомендовано втриматися від паління, вживання міцної кави, харчових продуктів, які можуть вплинути на результати, використання сильнодіючих парфумерних та косметичних виробів. Перед початком експерименту рот

ополіскували ВО. Кожну наступну дегустацію проводили з інтервалом не менше 10-15 хвилин. Особам, які брали участь в дегустації не повідомляли склад ЛЗ. Проби ЛП не ковтали. Добровольці заносили свої відчуття у попередньо розроблену індивідуальну оціночну таблицю.

Згідно методики О.І. Тенцової, кожний з дегустаторів оцінював смак за п'ятибальною системою за допомогою таких термінів: дуже приємний – 5, приємний – 4, непоганий – 3, поганий – 2, дуже поганий – 1. Оцінку відчуттів заносили в таблицю і виводили числовий індекс смаку, як середньоарифметичне значення всіх показників. Паралельно, друга група із 20 чоловік проводила органолептичну оцінку запропонованого ЛЗ з підсолоджувачами з іншим значенням балів, з точки зору оцінки основного смаку за загальноприйнятою класифікацією. Були використані наступні терміни: нетерпкий, негіркий – 5, незначно терпкий або гіркий – 4, слаботерпкий або гіркий – 3, терпкий або гіркий – 2, дуже терпкий або гіркий – 1. За цими даними визначали числовий індекс основного смаку: чим він більше, тим вищий потенціал маскування коригенту. Результати за двома випробуваннями узагальнювали та заносили до таблиці.

Також для органолептичної оцінки приведених коригуючих складів був використаний метод оцінки смакової панелі (за Єгоровим І.А.), який дозволяє раціональніше і цілеспрямовано вести пошук коригентів. Методика зводилася до складання формул смаку за допомогою літер і числових індексів. Відчуття смаку умовно позначають літерами: О – солодкий, Г – гіркий, С – солоний, К – кислий; і цифровими індексами: 1 – не солодкий, не гіркий, не солоний, не кислий; 2 – слабо солодкий, слабо гіркий, слабо солений, слабо кислий; 3 – солодкий, гіркий, солоний, кислий; 4 – дуже солодкий, дуже гіркий, дуже солоний, дуже кислий [92].

В подальшому визначалися смакові характеристики ОР, а саме, складалися смакові карти і формули смаку.

Ароматизатор підбирали за допомогою органолептичної оцінки смаку з точки зору об'єктивних відчуттів за такою системою: 5 – дуже приємний,

4 – присмний, 3 – непоганий, 2 – поганий, 1 – дуже поганий. Вибір корригенту здійснювали на основі висновків групи із 20 добровольців за допомогою анкетування.

### 2.3.3 Біологічні методи

Дослідження з мікробіологічної чистоти ОР та ефективності консерванту в розчині «Магліцимет» проводили згідно з ДФУ 2.6.12, 2.6.13 під керівництвом зав. лабораторії біохімії і біотехнології Інституту мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАН України к.б.н. Осолодченко Т. П.

#### *Ефективність антимікробних консервантів*

Для вивчення ефективності антимікробного консерванту в ОР «Магліцимет» був застосований біологічний метод, описаний в ДФУ 2.0. (5.1.3). У роботі використовували наступні тест-мікроорганізми: *Escherichia coli* ATCC 25922; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; *Candida albicans* ATCC 885-653; *Zygosaccharomyces rouxii* (Boutroux) Yarrow VKMY-866; *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Бактерії вирощували при температурі від 30°C до 35°C протягом 18-24 год на живильному середовищі № 1 (ДФУ 2.6.13), *C. albicans* і *Z. Rouxii* – при температурі від 20°C до 25°C протягом 48 год, *A. Niger* – протягом 7 діб на середовищі № 2 без додавання антибіотиків (ДФУ 2.6.13).

Випробування проводили методом, описаним нижче: кожену серію препарату контамінували суспензією монокультури одного з тест-мікроорганізмів, забезпечуючи мікробне навантаження  $10^5$ - $10^6$  КУО в 1 мл препарату. Контаміновані зразки ретельно перемішували для забезпечення рівномірного розподілу мікроорганізмів і зберігали протягом 28 діб при температурі від 20°C до 25°C в захищеному від світла місці .

З кожного випробуваного зразка відбирали проби безпосередньо після контамінації, через 14 і 28 діб, і робили висіви на густі живильні середовища



для визначення числа життєздатних клітин бактерій і грибів у 1 мл препарату. Перевірку придатності методики випробування проводили відповідно до вимог ДФУ (2.6.12, 2.6.13, N).

Критерієм оцінки ефективності консерванту служить зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за визначений період часу після його контамінації. Відповідно до вимог ДФУ в препаратах для орального застосування логарифм зменшення числа життєздатних клітин бактерій через 14 діб повинен складати не менше 3, надалі число життєздатних клітин бактерій не повинно збільшуватися. Логарифм зменшення числа життєздатних клітин грибів через 14 діб повинен складати не менше 1, надалі число життєздатних клітин грибів не повинно збільшуватися.

#### 2.3.4 Фармакоєкономічні методи

Для аналізу споживання Мг-ЛП застосовували АТС/DDD-методологію. Для цього використовували наступні формули:

$$DDD_s = \frac{\text{кількість препарату, грам}}{DDD, \text{грам}}, \quad (2.7)$$

де DDD – це встановлена середня добова підтримуюча доза ЛЗ, використана за основними показаннями у дорослого при масі тіла 70 кг;

DDD<sub>s</sub> – кількість встановлених добових підтримуючих доз (DDD), які були прийняті пацієнтами за певний період часу, в даному дослідженні протягом одного року.

$$DDD_s / 1000 \text{ жителів / день} = \frac{DDD_s \cdot 1000}{\text{численність населення} \cdot 365 \text{ днів}}, \quad (2.8)$$

де DDD<sub>s</sub>/1000 жителів/день (DID) – показник, який дає уявлення про те, яка частина населення отримує певний вид лікування, і використовується для оцінки споживання ЛЗ, які застосовуються тривалими курсами або постійно [93, 94].

### 2.3.5 Фармакологічні дослідження

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Фармакологічні дослідження ОР «Маг-М6693» були проведені під керівництвом д.фарм.н, проф. Яковлевої Л.В та к.фарм.н., ст.н.с. Кошової О.Ю на базі ЦНДЛ НФаУ згідно рекомендацій ДФЦ МОЗ України («Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації)», 2001) [95].

Дослідження стреспротекторної активності ЛП «Маг-М6693» проводили на моделі гострого іммобілізаційного стресу на 30 безпородних лабораторних щурах самцях масою 170-190 г. В експерименті використовували такі групи тварин:

- інтактні тварини, яких не піддавали стресовому впливу;
- контрольна патологія – стресовані тварини, яким замість досліджуваних препаратів вводили дистильовану воду;
- експериментальні тварини, які на тлі стресу отримували лікування ЛП «Маг-М6693» (0.45 мл / кг) в наступному режимі – за годину до іммобілізації і через годину після неї за допомогою зонда внутрішньошлунково;
- тварини ще двох досліджуваних груп на тлі стресу отримували лікування препаратами порівняння в аналогічному режимі з ЛП «Маг-М6693»: «Магнію сульфат-Дарниця» (1.8 мл/кг) внутрішньом'язово і «Магне-В<sub>6</sub>» (0.45 мг/кг) за допомогою зонда внутрішньошлунково.

З метою відтворення гострого іммобілізаційного стресу, щурів піддавали іммобілізації на операційному столі на спині, атравматично фіксуючи за кінцівки протягом 3-х годин.

Через 2 години після завершення дії стресового фактору, тварин піддавали декапітації під хлороформним наркозом. Збирали кров для дослідження біохімічних показників в сироватці. Обережно виймали внутрішні органи (тимус і наднирники) для обчислення масових коефіцієнтів, а також печінку для отримання гомогенату і вивчення біохімічних показників.

Антистресорну активність ЛЗ оцінювали за здатністю впливати на загальносоматичні показники, так звану тріаду Сельє: масу тимусу, наднирників і вираженість виразкоутворення шлунку. У сироватці крові досліджували вміст катіонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ , інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рівнем ТБК-реактивів (продукти ПОЛ, які активно взаємодіють барбітуровою кислотою), ступінь цитолітичних процесів в міокарді оцінювали за концентрацією аспартатамінотрансферази (АсАт). У гомогенатах печінки визначали вміст глікогену і стан перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи (АОС) за рівнем ТБК-реактивів, дієнових кон'югатів (ДК) і відновленого глутатіону (ВГ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми «Статистика», 6.0.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Фармакологічні дослідження орального розчину «Магліцимет» виконані в лабораторії лікарської та промислової токсикології ДП «ДНЦЛЗ» під керівництвом завідувачки лабораторії, кандидата біологічних наук, старшого наукового співробітника Нікітіної Н. С., згідно рекомендацій ДФЦ МОЗ України («Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації)», 2001) [95].

Дослідження фармакологічної активності ЛЗ «Магліцимет» проводили аналогічним чином з «Маг-М6693». Препаратом порівняння був «Магне-В<sub>6</sub>», розчин для внутрішнього застосування фірми Sanofi Winthrop Industrie (Франція). ОР вводили за допомогою зонду внутрішньошлунково по 0.45 мл / кг.

Антистресорну активність препаратів оцінювали за здатністю впливати на загальносоматичні показники, так звану тріаду Сельє: масу тимусу, наднирників і вираженість виразкоутворення шлунку. У сироватці крові досліджували вміст катіонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ , визначали концентрацію аспартатамінотрансферази.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами дисперсійного аналізу за допомогою програми «Статистика», 6.0.

## Висновки до розділу 2

1. Теоретично обґрунтовано та визначено загальну методологію проведення досліджень, складено алгоритм фармацевтичної розробки комбінованих ОР на основі солей магнію.

2. Наведено АФІ, які були використані в дослідженнях та їх основні фізико-хімічні властивості.

3. Обрано та доведено доцільність використаних в роботі фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, фармакоекономічних, біологічних та фармакологічних методів досліджень.

4. Розроблено оригінальні методики якісного і кількісного визначення діючих та допоміжних речовин в оральних ЛЗ, які увійшли до проєктів МКЯ. За допомогою цих методик здійснено об'єктивний контроль препаратів в процесі виготовлення та зберігання.

### РОЗДІЛ 3

## АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ СПОЖИВАННЯ ДЕЯКИХ МАГНІЄВМІСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В УКРАЇНІ

### 3.1 Аналіз споживання деяких магнієвмісних лікарських препаратів

Під час проведення дослідження ринку Mg-ЛП було здійснено анкетування 100 респондентів (жінок і чоловіків) різного віку та соціального статусу у м. Полтава та у м. Харків. Структура анкети приведена у додатку В.

В ході опитування брали участь респонденти віком від 18 років. Більшість опитаних потрапляють до групи споживачів віком від 31 до 49 років, також численними є групи споживачів 18-30 років і 50-64 (рис. 3.1).

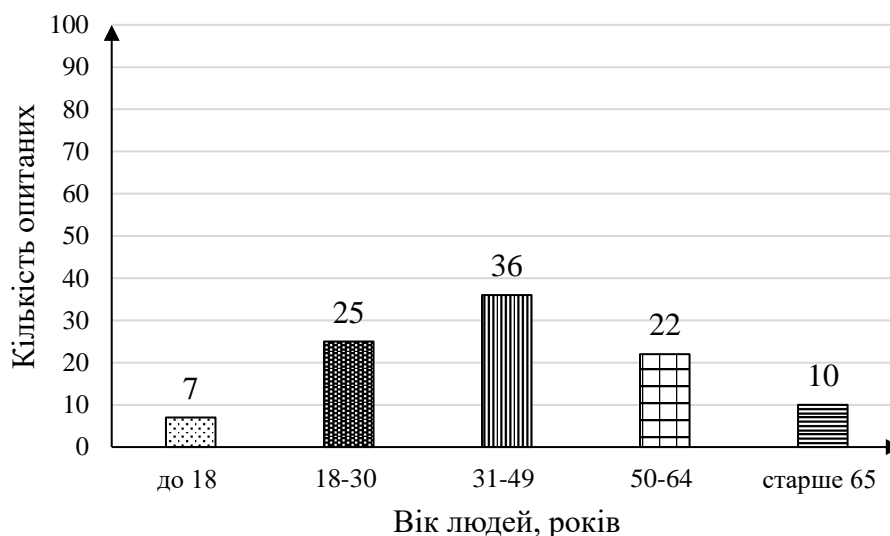


Рис. 3.1 Вік людей, які пройшли анкетування

Споживачам упродовж опитування ставилось питання щодо їх відношення до країни-виробника ЛП. Для більшості споживачів країна виробник не має значення (47%), трохи менша частка опитаних надає перевагу імпортним ЛЗ (37%) (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Ставлення споживачів до країни-виробника при купівлі ЛЗ

Респондентам був запропонований список Mg-ЛП для комплексного лікування захворювань серцево-судинної системи (ССС) та/або НС. Туди увійшли препарати, в яких катіон магнію входить безпосередньо до складу АФІ. Чоловікам та жінкам потрібно було обрати медикаменти про які вони чули та/або приймали. Основні дані представлені на рис. 3.3. Більшість респондентів приймали і чули імпортований ЛЗ «Магне-В<sub>6</sub>» (60 і 75% відповідно), а також вітчизняний ЛП «Аспаркам» (62 і 76% відповідно).

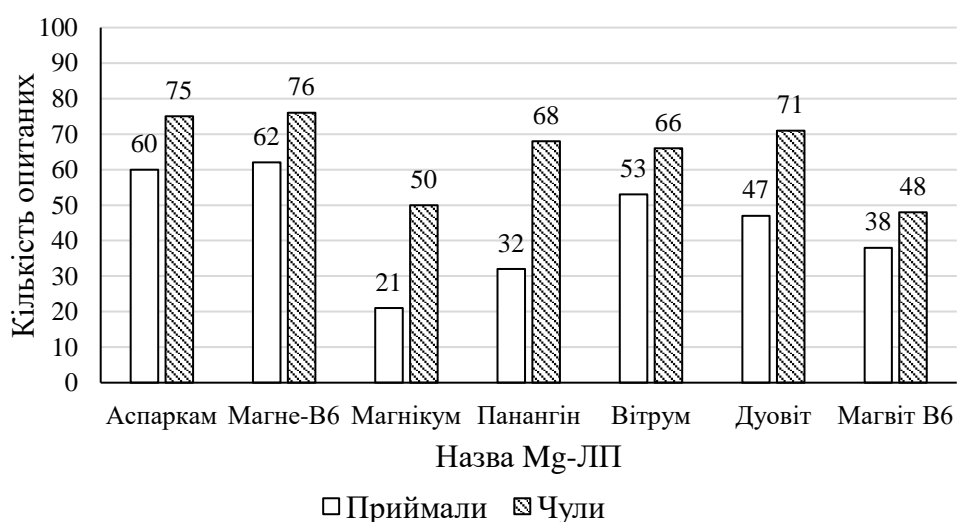


Рис. 3.3 Магнієвмісні препарати-лідери за даними опитування

На основі анкетування і даних аналітичної системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» [57] нами були обрані для подальшого аналізу 15 Mg-ЛП українського фармацевтичного ринку, які застосовуються при лікуванні і профілактиці хвороб ССС і НС:

1. «Магвіт-В<sub>6</sub>», табл. №50, Glaxo Smith Kline (Польща);
2. «Магне-В<sub>6</sub>», табл. №50, Sanofi (Франція);
3. «Магне-В<sub>6</sub>», амп. 10 мл №10, Sanofi (Франція);
4. «Магне-В<sub>6</sub> антистрес», табл. №60, Sanofi (Франція);
5. «Магнікум», табл. №50, Київський вітамінний завод (Україна);
6. «Аспаркам», амп. 5 мл №10, Arterium (Україна);
7. «Аспаркам», амп. 10 мл №10, Arterium (Україна);
8. «Аспаркам», табл. №50, Arterium (Україна);
9. «Аспаркам», табл. №10, Червона Зірка (Україна);
10. «Аспаркам», табл. №50, Червона Зірка (Україна);
11. «Аспаркам», табл. №10, Здоров'я (Україна);
12. «Аспаркам», табл. №50, Здоров'я (Україна);
13. «Аспаркам», амп. 10 мл №10, Фармак (Україна);
14. «Панангін», амп. 10 мл №5, Gedeon Richter (Угорщина);
15. «Панангін», табл. №50, Gedeon Richter (Угорщина).

Обрані для дослідження 15 найбільш часто вживаних Mg-ЛП для лікування захворювань ССС і НС по АТС класифікації мають наступні коди: А11 – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, вітаміни; А12 – Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм, мінеральні добавки [10]. Тобто, Mg-ЛП за АТС класифікацією віднесені до метаболічних засобів, які впливають на обмінні процеси.

Аналіз споживання проводили за допомогою рекомендованої WHO АТС/DDD-методології, яка є міжнародним інструментом визначення кількості прийнятих за певний період часу встановлених добових доз ЛЗ з визначеним АТС кодом, тобто за певним призначенням (DDD – defined daily dose, DDDs – кількість DDD) [93, 94]. DDD – це встановлена середня добова підтримуюча доза ЛЗ, яка використана за основними показниками у дорослого при масі тіла 70 кг. DDD для різних препаратів встановлюється WHO [96].

В першу чергу обрані препарати були проаналізовані нами за обсягами продажів у натуральному вираженні (ОПНВ) протягом 2015 і 2016 років.

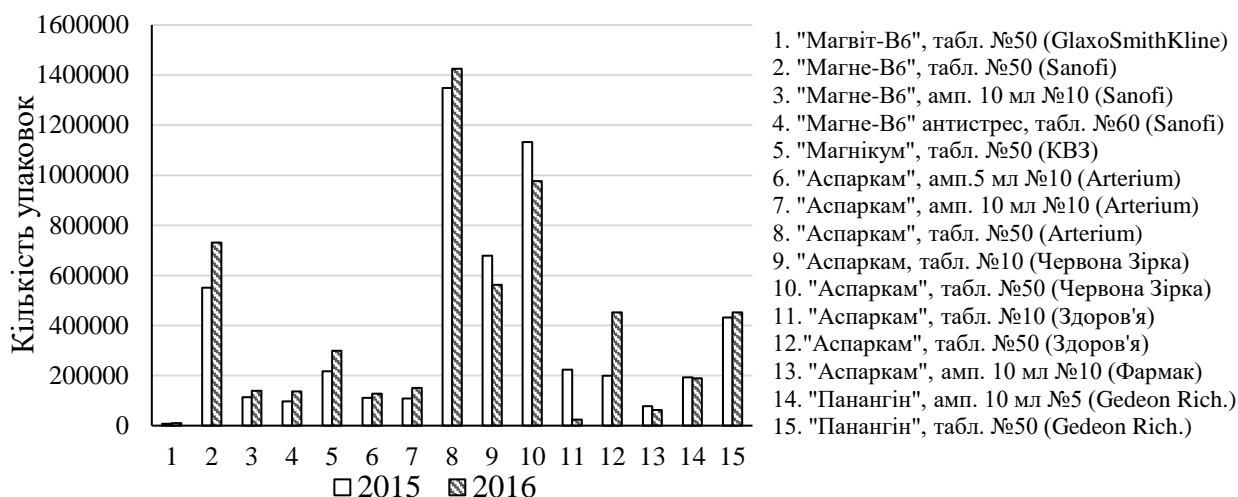


Рис. 3.4 Споживання 15 магнієвмісних препаратів, які найбільш часто застосовуються в упаковках за 2015 і 2016 роки

Згідно рис. 3.4 були обрані п'ять препаратів-лідерів, дані представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

**Рейтинг споживання Mg-ЛП протягом 2015 і 2016 років за упаковками**

2015 рік				2016 рік			
Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Обсяг продажів		Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Обсяг продажів	
		упаковки	тис. гривень			упаковки	тис. гривень
1	2	3	4	5	6	7	8
1	«Аспаркам», табл. №50, Arterium	1 347975	9698.27	1	«Аспаркам», табл. №50, Arterium	1 425466	14259.23
2	«Аспаркам», табл. №50, Червона зірка	1 132908	8029	2	«Аспаркам», табл. №50, Червона Зірка	976 148	9722.67



Продовж. табл. 3.1

1	2	3	4	5	6	7	8
3	«Аспаркам», табл. №10, Червона Зірка	678 941	1136.27	3	«Магне-В6», табл. №50, Sanofi	731 071	112953.32
4	«Магне-В6», табл. №50, Sanofi	550 160	80706.14	4	«Аспаркам», табл. №10, Червона Зірка	562 840	1298
5	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	432 132	47340.22	5	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	452 896	48692.05

З таблиці 3.1 бачимо, що асортимент найбільш споживаних ЛП за кількістю проданих упаковок не змінюється протягом двох років. У трійку лідерів в 2015 році входить «Аспаркам», табл. №10, 50 вітчизняних виробників Arterium і Червона Зірка. У 2016 році на третю позицію за обсягом проданих упаковок виходить іноземний препарат «Магне-В6», табл. №50 (Sanofi), який займав четверту позицію в 2015 році. «Аспаркам» табл. №10 (Червона Зірка), з третього місця в 2015 році перемістився на четверте в 2016 році. «Панангін», виробництва Gedeon Richter стабільно знаходиться на п'ятій позиції.

Далі ми аналізували препарати за обсягами продажів у грошовому вираженні (ОПГВ) за той самий період. Результати представлені на рис. 3.5 і в таблиці 3.2.

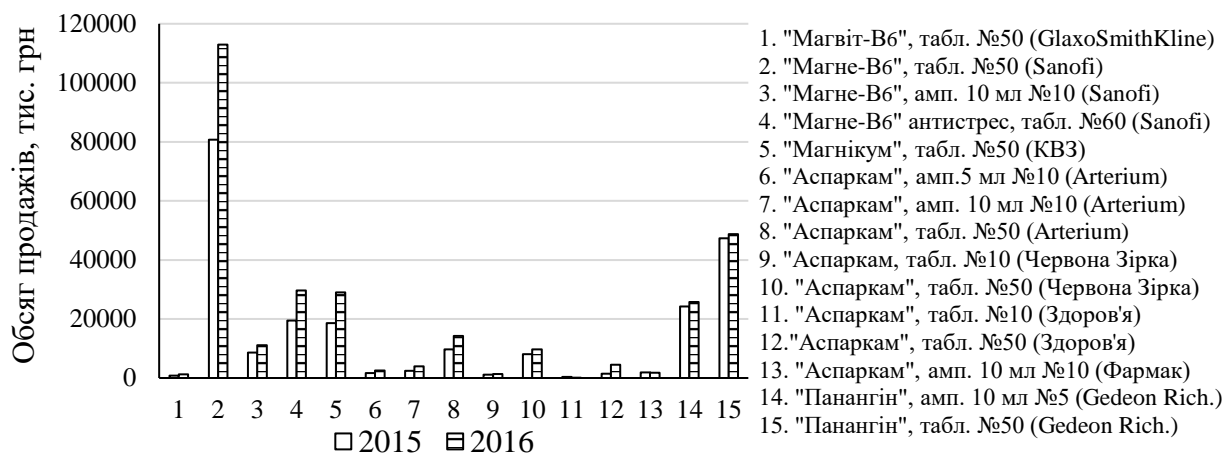


Рис. 3.5 Обсяги продажів магнієвмісних препаратів протягом 2015 і 2016 років в грошовому вираженні (тис. грн.)

Аналіз результатів споживання Mg-ЛП в грошовому вираженні показав, що перші п'ять рейтингових позицій зайняли переважно імпортні препарати: перша позиція – «Магне-В<sub>6</sub>», табл. №50, друга – «Панангін», табл. №50, третя – «Панангін», амп. №5, четверта – «Магне-В<sub>6</sub> антистрес», табл. №60 і на п'ятій позиції розмістився «Магнікум», табл. №50. Дані представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

### Рейтинг Mg-ЛП, які продаються найбільше в грошовому вираженні

2015 рік				2016 рік			
Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Ціна сер. за уп., грн.	Сума, тис. грн.	Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Ціна сер. за уп., грн.	Сума, тис. грн.
1	«Магне-В <sub>6</sub> », табл. №50, Sanofi	146.70	80706.14	1	«Магне-В <sub>6</sub> », табл. №50, Sanofi	154.50	112953.32
2	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	109.55	47340.22	2	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	107.51	48692.05
3	«Панангін», амп. 10 мл №5, Gedeon Richter	126.26	24276.95	3	«Магне-В <sub>6</sub> антистрес», табл. №60, Sanofi	216.67	29647.43
4	«Магне-В <sub>6</sub> антистрес», табл. №60, Sanofi	200.48	19447.09	4	«Магнікум», табл. №50, Київський вітамінний завод	96.81	28997.37
5	«Магнікум», табл. №50, Київський вітамінний завод	85.71	18636.87	5	«Панангін», амп. 10 мл №5, Gedeon Richter	136.50	25795.32

Необхідно відзначити, що ОПГВ препаратів в 2016 році порівняно з 2015 роком зріс, а саме: «Магне-В<sub>6</sub>», табл. №50 – на 28.0%, «Панангін», табл. №50 – на 2.8%, «Панангін», амп. №5 – на 5.9%, «Магне-В<sub>6</sub> антистрес», табл. №60 – на 34.4%, «Магнікум», табл. №50 – на 35.7%. Останні три препарати:

«Панангін» (амп.), «Магне-В<sub>6</sub> антистрес» и «Магнікум» в 2016 році значно збільшили обсяг продажів, що і призвело до зміни рейтингових позицій.

Різноманітність у складі діючих речовин в таблетках і ампулах, різна кількість таблеток і ампул в упаковці, відмінність цін на ЛЗ пояснює той факт, що обсяги споживання ЛП, у вартісному вираженні і в упаковках, не дозволяють розрахувати кількість пролікованих пацієнтів і не дають реального уявлення про препарати, які переважно використовуються в медичній практиці. Так, наприклад, кількість таблеток в упаковці може бути 10, в той час як на курс лікування, можливо, необхідно 60 таблеток. Це означає, що 6 упаковок буде використано одним пацієнтом, тобто кількість спожитих упаковок не відображає кількість пролікованих пацієнтів. Також немає кореляції між обсягом споживаних ЛЗ в грошовому вираженні і кількістю пролікованих пацієнтів.

З огляду на той факт, що визначення обсягів споживання досліджуваних препаратів в упаковках і в вартісному вираженні не дає реального уявлення про кількість пацієнтів, які використовують той чи інший Мг-ЛП, було цікаво вивчити обсяг споживання Мг-ЛП в DDD відносно кількості жителів. З цією метою була використана АТС/DDD-методологія, яка дозволяє розраховувати споживання в DDDs/1000 жителів/день протягом одного року [93, 94]. Розрахунок показника було проведено протягом раніше зазначеного періоду (рис. 3.6).

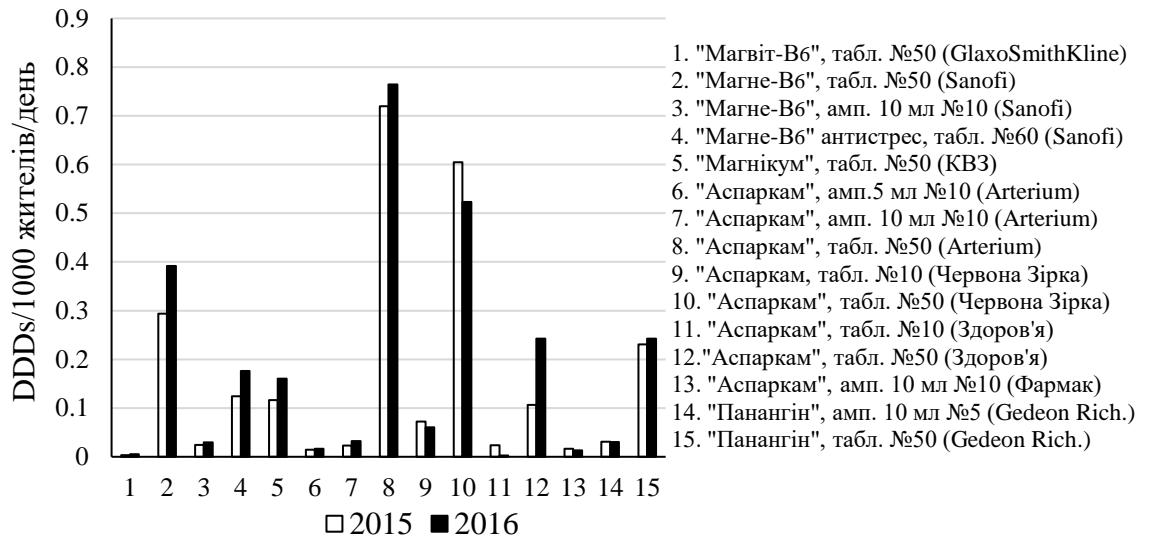


Рис. 3.6 Аналіз споживання найбільш популярних магнієвмісних лікарських засобів для лікування серцево-судинної і нервової систем в Україні за 2015-2016 роки за результатами АТС / DDD методології.

Таблиця 3.3

### Рейтинг Mg-ЛП, які споживають найбільше за DDDs/1000 жителів/день

2015 рік			2016 рік		
Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Обсяг споживання в DDDs/1000 /день, %	Рейтинг	Торгівельна назва ЛЗ, виробник	Обсяг споживання в DDDs/1000 /день, %
1	«Аспаркам», табл. №50, Arterium	0.7197	1	«Аспаркам», табл. №50, Arterium	0.7641
2	«Аспаркам», табл. №50, Червона Зірка	0.6049	2	«Аспаркам», табл. №50, Червона Зірка	0.5233
3	«Магне-В6», табл. №50, Sanofi	0.2938	3	«Магне-В6», табл. №50, Sanofi	0.3919
4	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	0.2307	4	«Панангін», табл. №50, Gedeon Richter	0.2428
5	«Магне-В6 антистрес», табл. №60, Sanofi	0.1243	5	«Аспаркам», табл. №50, ФК Здоров'я	0.2424

У найбільшій кількості в DDDs/1000 жителів/день (рис. 3.6 і таблиця 3.3) в Україні споживалися ті Mg-ЛП, які були також лідерами і по ОПНВ (рис. 3.4 і таблиця 3.1). У 2015 році, «Аспаркам» (Arterium і Червона Зірка), які займали

перші дві лідируючі позиції за споживанням, разом були реалізовані в обсязі 1.3246 DID, а в 2016 році – 1.5298 DID. Збільшення обсягу споживання «Аспаркам» пояснюється відносно невисокою ціною цього вітчизняного препарату.

Також було цікаво розрахувати, яка кількість населення України [97] приймала досліджувані препарати щоденно протягом 2015 і 2016 років. Дані розрахунків представлені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Частина жителів (%), яка отримувала препарати магнію протягом 2015 і 2016 років щоденно**

№	Торгівельна назва ЛЗ	Виробник, країна	Кількість жителів, яка отримувала магнієвмісні ЛЗ, %	
			2015 рік	2016 рік
1	2	3	4	5
1.	«Магвіт-В <sub>6</sub> », табл. №50	GlaxoSmithKline, Польща	0.0367	0.0530
2.	«Магне-В <sub>6</sub> », табл. №50	Sanofi, Франція	2.9	3.9
	«Магне-В <sub>6</sub> », амп. 10 мл №10		0.2	0.2
3.	«Магне-В <sub>6</sub> антистрес», табл. №60	-«-	1.2	1.7
4.	«Магнікум», табл. №50	Київський вітамінний завод, Україна	1.1	1.6
5.	«Аспаркам», амп. 5 мл №10	Arterium, Україна	0.1	0.1
	«Аспаркам», амп. 10 мл №10		0.2	0.3
	«Аспаркам», табл. №50		7.1	7.6
6.	«Аспаркам», табл. №10	Червона Зірка, Україна	0.7	0.6
	«Аспаркам», табл. №50		6	5.2
7.	«Аспаркам», табл. №10	Здоров'я, Україна	0.2390	0.0250
	«Аспаркам», табл. №50		1	2.4

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5
8.	«Аспаркам», амп. 10 мл №10	Фармак, Україна	0.1	0.1
9.	«Панангін», амп. 10 мл №5	Gedeon Richter, Угорщина	0.3	0.3
	«Панангін», табл. №50		2.3	2.4
Σ % жителів, які отримували Mg-ЛП			23.76	26.48
Σ% жителів, які отримували «Аспаркам»			15.43	16.32
Σ% жителів, які отримували «Магне-В <sub>6</sub> »			3.1	4.1
Σ% жителів, які отримували «Панангін»			2.6	2.7

Встановлено, що загальне число пацієнтів, які отримували 15 Mg-ЛП, в 2015 році склало 23.76%, в 2016 – зросло на 3% (26.48%). Це вказує на збільшення попиту на вищевказану групу ЛЗ. Попередній аналіз споживання досліджуваних об'єктів показав, що найбільш споживаним з них є «Аспаркам». Це підтверджує також найбільший відсоток населення, яке отримувало цей препарат – 15.4% і 16.3% (відповідно 2015 і 2016 роки). Наступними за рівнем споживання були «Магне-В<sub>6</sub>» – 3.1% (2015) і 4.1% (2016) і «Панангін» – 2.6% (2015) і 2.7% (2016). Так як «Магне-В<sub>6</sub>» і «Панангін» більш дорогі імпортовані препарати, ніж вітчизняний «Аспаркам», з огляду на низьку купівельну спроможність населення, їх приймало в три рази менша кількість жителів України в аналізованому періоді [98].

### Висновки до розділу 3

1. Визначено Mg-ЛП, які найбільш широко застосовуються для комплексного лікування хвороб ССС і НС у натуральному і грошовому вираженні.

2. За споживанням в натуральному вираженні це: «Аспаркам», табл. № 50 (Arterium), «Аспаркам», табл. № 10,50 (Червона Зірка), «Магне-В<sub>6</sub>», табл. №50, «Панангін», табл. №50 – тобто лідерами є вітчизняні ЛЗ. За споживанням в грошовому вираженні лідерами виявилися: «Магне-В<sub>6</sub>», табл. №50, «Магне-В<sub>6</sub> антистрес», табл. №60, «Панангін», табл. №50, амп. №5,

«Магнікум», табл. №50, тобто лідерами є переважно імпортні препарати, що пояснюється їх ціною.

3. Встановлено обсяги споживання досліджуваних Mg-ЛП в DDDs / 1000 жителів / день. Це дало можливість розрахувати відсоток населення, яке приймає цю групу ЛЗ. Він склав 23.76% (2015) і 26.48% (2016).

4. Отримані дані показують, що Mg-ЛП щоденно приймає більше чверті населення України, що робить цю групу препаратів важливою для лікування і профілактики захворювань.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. 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).

## РОЗДІЛ 4

### СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ МАГНІЄВИХ СОЛЕЙ КИСЛОТ

Як відомо, створенню ЛЗ передують пошук та вибір фізіологічно активних сполук з високим ступенем безпечності та найвищою ефективністю. Цього можливо досягти різними методами. Ми обрали синтез в ряді магнієвих солей L-МК та L-ПД.

#### 4.1 Розробка основних параметрів технології одержання нового АФІ – Магнію біс(2S)-лактату дигідрату (магнію L-лактату дигідрату)

Як уже зазначалось (пункт 1.3.2), у літературі наводяться данні про АФІ магнію лактат у вигляді суміші магнію (2R)-, (2S)- та (2R,S)-лактатів ((2D)-, (2L)- та (2D,L)- лактатів) без опису методу їх отримання та/або аналітичного аналізу якості.

Тому для одержання комбінованого орального препарату на основі солей магнію було вирішено розробити основні параметри технології одержання нового АФІ –  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  з високими показниками якості та виходом.

$Mg(L-ЛАК)_2$  утворений катіоном магнію та молочною кислотою. МК ( $\alpha$ -оксипропіонова (2-гідроксипропанова) кислота) – одноосновна органічна оксикислота. Як і багато біологічно активних молекул (наприклад, амінокислоти, глюкоза), завдяки наявності атома карбону, молочна кислота в природі існує в двох стереоізомерних формах. Правообертаючий ізомер позначають з літерою R- або D-, а лівообертаючий – літерою S- або L- (в залежності від системи позначення конфігурації).

В нашій роботі ми використовували тільки L-МК, оскільки цей ізомер має більшу спорідненість до людського організму і тому проявляє вищу фармакологічну активність.





В літературі наведений досить широкий діапазон температур для проведення синтезу солі магнію лактату [47-49], тому ми провели дослідження щодо вибору параметрів одержання магнію лактату (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Вплив температури та часу перемішування на проходження реакції  
утворення магнію лактату**

Порядок завантаження інгредієнтів	№	Температура, °С	Час перемішування реакційної суміші, хв	Спостереження
Вода очищена L-молочна кислота Магнію оксид	1	40-50	15-20	розчин мутний
			20-30	
	2	60-70	15-20	розчин мутний, зменшення мутності
			20-30	розчин мутний
	3	80-90	відразу	бурхлива екзотермічна реакція, підвищення температури розчину, виділення газу
	4	завантаження: 60-70	5	невелика опалесценція
		перемішування: 70-80	20-30	
	5	завантаження: 60-70	5	прозорий розчин
		перемішування: 90-100	15-20	

В ході досліджень проведено ряд експериментів і доведено, що оптимальною температурою одержання солі є 60-70 °С, з наступною витримкою реакційної суміші при 100 °С. При температурі 50 °С і менше, реакція не проходить повністю, а при досягненні 90-100 °С під час додавання вихідних інгредієнтів відразу відбувається бурхлива екзотермічна реакція, виділяється велика кількість бульбашок, температура розчину різко зростає.

Повноту проходження реакції після нагрівання до 90-100 °С оцінювали при досягненні значення рН і повного розчинення вихідних інгредієнтів. Контролювали рівень рН додаванням MgO. Контроль рівня рН є необхідною умовою отримання солі. Перехід до сильно лужного середовища може означати надмірну кількість магнію оксиду, що призводить до зворотної реакції з утворенням побічного продукту – магнію гідроксиду.

Істотне значення при розробці технології має вміст внутрішньокмплексної води в отриманому цільовому продукті. Адже в ЄФ наводиться магнію лактат дигідрат, в якому вміст внутрішньокмплексної води дорівнює 14-17%, тобто фармакопейна сполука містить дві молекули води [45]. З іншого боку, на світовому ринку представлені ще дві сполуки – магнію лактат гідрат та магнію лактат тригідрат. Тому велику увагу необхідно приділити процесу висушування та визначенню кількості молей води при аналітичному дослідженні кінцевого продукту.

Враховуючи усі відзначені факти, нами була розроблена технологія одержання  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  [102, 103]. Вона полягає у наступному.

У круглодонну тригорлу колбу об'ємом 250 мл, забезпечену зворотнім холодильником з водяним охолодженням, мішалкою і термометром, відмірюють мірним циліндром та завантажують 144 мл ВО. Зважують на вагах 19.8039 г 90.10% (0.2 моль) L-МК і, при розмішуванні, поміщають в той же реактор. Нагрівають реакційну масу до 60-70 °С, зважують 4.0783 г 98.80% (0.1 моль) MgO і поступово, порціями при розмішуванні, додають його в реакційну суміш. При цьому утворюється суспензія магнію лактату у воді, яка поступово прояснюється. Контролюють необхідне значення рН розчину додаванням магнію оксиду, яке повинно складати 6.8-7.0. Далі нагрівають до 90-100 °С і витримують при цій температурі 15-20 хвилин для завершення реакції. При необхідності розчин випаровують до початку кристалізації. Експериментально з'ясовано, що кристалізація солі починається при співвідношенні магнію лактат / вода – 1:~3-3.5.

Охолоджують до кімнатної температури і витримують при періодичному перемішуванні 30-40 хвилин для повноти кристалізації.

Кристали продукту, які випали, відфільтровують на нутч-фільтрі під вакуумом, промивають 2-3 рази водою очищеною. Вологий продукт розкладають тонким шаром на папері і сушать при кімнатній температурі на повітрі протягом 4-6 годин.

Повітряно-сухий цільовий продукт сушать в сушильній шафі при  $125 \pm 3^\circ\text{C}$  протягом 4 годин до встановлення постійної маси та залишкової вологи на рівні 14-17%.

Отриманий продукт просівають через сито з діаметром отворів 0.5 мм, пакують у два пакети.

Отримують білий або майже білий порошок  $\text{Mg(L-ЛАК)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  з виходом 87% від теоретичного розрахунку.

Аналітична якість  $\text{Mg(L-ЛАК)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  проаналізована за європейськими стандартами відомими для суміші ізомерів [45], додатково знайдене питоме оптичне обертання [104]. Дані наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Порівняння аналітичної якості отриманого Mg біс(2S)-лактату дигідрату з європейськими нормативами**

ЄФ, 2013 [45]	Отриманий продукт
1	2
<i>Визначення</i>	
Магнію D,L-лактату дигідрат [11]	Магнію L-лактату дигідрат
Магнію біс (2-гідроксипропаноат) або суміш магнію (2R)-, (2S)- та (2RS)-2-гідроксипропаноату дигідрат	Магнію біс (2S)-2-гідроксипропаноату дигідрат
Вміст: від 98.0% до 102.0%	98.50
<i>Характеристика</i>	
Зовнішній вигляд: білий або майже білий, кристалічний або гранульований порошок	майже білий кристалічний порошок

Продовж. табл. 4.2

1	2
<i>Розчинність</i>	
Розчинний у воді, легко розчинний у киплячій воді, мало розчинний в етанолі (96%)	відповідає
<i>Ідентифікація</i>	
А. Дає реакцію на лактат (2.3.1)	відповідає
Б. Дає реакцію на магній (2.3.1)	відповідає
<i>Випробовування</i>	
Розчин S. Розчинити 5.0 г з нагріванням у вільній від вуглекислого газу воді R, виготовленої з дистильованої води R, у подальшому охолодити, та розвести до 100 мл цим же розчинником	відповідає
<i>Зовнішній вигляд розчину</i>	
Розчин S має бути не більше опалесцентним ніж еталон (2.2.1), та мати не більшу інтенсивність забарвлення ніж еталонний розчин ВУ <sub>6</sub> (2.2.2, спосіб 2)	відповідає
рН (2.2.3): від 6.5 до 8.5 для розчину S	7.05
Хлориди (2.4.4): максимально 200 ppm. Розводять 5 мл розчину S до 15 мл водою R	менше 200 ppm
Сульфати (2.4.13): максимально 400 ppm. Розводять 7.5 мл розчину S до 15 мл дистильованою водою R	менше 400 ppm
Залізо (2.4.9): максимально 50 ppm. Розводять 4 мл розчину S до 10 мл водою R	менше 50 ppm
Важкі метали (2.4.8): максимально 20 ppm. 12 мл розчину S сумісно з випробуванням А. Готують еталонний розчин використовуючи керівництво з стандартного розчину (1 ppm Рв) R	менше 20 ppm
Залишок після висушування (2.2.32): від 14.0 до 17.0 відсотків, знайдених з 0.500 г висушуванням при 125 °С	15.00
<i>Кількісне визначення</i>	
Визначають комплексометричним титруванням магнію (2.5.11). 1 мл 0.1М натрію едетату еквівалентний 20.25 мг С <sub>6</sub> Н <sub>10</sub> МgО <sub>6</sub>	98.50
<i>Додаткове випробування</i>	
Питоме оптичне обертання (2.2.7): [35]: від -7.5 до -8.8. Визначається для розчину S	-8.4

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

Як бачимо з таблиці, якість одержаного  $\text{Mg(L-ЛАК)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  відповідає європейським стандартам з перевірених та додаткових показників.

Таким чином, нами розроблені основні параметри технології отримання  $\text{Mg(L-ЛАК)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  з високими показниками якості та виходом. Ця технологія відрізняється простотою в технологічному виконанні, відсутністю пожежо- та вибухо- небезпечних розчинників, високими економічними показниками.

#### 4.2 Розробка технології отримання магнію підолату та визначення його якості

Отримання якісного цільового продукту досліджували двома напрямками (А) і (С). Кращий результат досягнутий за напрямком (С): початковою нейтралізацією L-ГЛУ  $\text{MgO}$  при мольному співвідношенні 1.00:0.500 до утворення  $\text{Mg(L-ГЛУ)}_2$  у водному середовищі при помірному нагріванні з подальшою циклодегідратацією отриманої солі при підвищених температурах і отримання концентрованого розчину  $\text{Mg(L-ПД)}_2$  [59].

Нами запропонована наступна технологія отримання  $\text{Mg(L-ПД)}_2$ . В нержавсталевий реактор циліндричної форми і об'ємом  $\sim 210$  мл, забезпечений тефлоновою пробкою, металічною пробкою, яка загвинчується і з градуванням з ціною поділки 0.5 мл, поміщують  $\sim 200$  мл ВО.

Кип'ятять ВО протягом 20-30 хв, охолоджують до 30-40 °С і залишають в реакторі  $\sim 50$  мл. Надлишок переносять в додаткову ємність. Далі, при розмішуванні механічною мішалкою, завантажують розраховану кількість – 19.6810 г 99.8% (0.1334 моль) L-ГЛУ, повільно, порціями додають чітко 2.7410 г 98.10% (0.0667 моль)  $\text{MgO}$ , нагрівають до 80-95 °С і витримують 10-20 хв до повного прояснення розчину і завершення реакції. рН розчину повинен складати  $6.24 \pm 0.2$ .

Далі розчин охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через складчастий паперовий фільтр в скляний стакан і кількісно повертають в реактор. Доводять об'єм розчину до 100.0 мл свіжо прокип'яченою ВО.

Отримують проміжний продукт – безбарвний прозорий розчин  $21.13 \pm 2\%$  ваго-об'ємної (в/о) концентрації  $\text{Mg(L-ГЛУ)}_2$ , який аналізують на вміст магнію.

Далі реактор закривають тefлоновою пробкою, загвинчують, поміщують в автоматичну регульовану термошафу і витримують при  $170 \pm 2^\circ\text{C}$  протягом 2.4 год, охолоджують до кімнатної температури.

Отримують 100.0 мл безбарвного прозорого концентрату, що містить  $18.72 \pm 2\%$  (в/о)  $\text{Mg(L-ПД)}_2$ , з виходом  $\sim 100\%$  теоретичного розрахунку.

Аналогічні результати були отримані при роботі зі скляною запаяною ампулою.

Проводять повний аналіз отриманого цільового продукту стандартизованими фармакопейними методами. Результати аналізу представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

#### Показники якості отриманого концентрату Магнію підолату

Найменування показників	Норми ЄФ	Результати
1	2	3
Назва	Магнію біс[(2S)-5-оксопірролідін-2-карбоксилат]	-«-
<i>Властивості</i>		
Опис	Аморфний, білий чи майже білий порошок, гігроскопічний	Аморфний, білий чи майже білий порошок, гігроскопічний
Розчинність	Добре розчиняється у воді, розчиняється в метанолі, майже не розчиняється в метиленхлориді	Добре розчиняється у воді, розчиняється в метанолі, майже не розчиняється в метиленхлориді

Продовж. табл. 4.3

1	2	3
<i>Ідентифікація</i>		
ТШХ	Основна пляма на хроматограмі випробуваного розчину повинна бути на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, а також відповідати їй за розміром і забарвленням	Відповідає
Реакція на магній	Дає реакцію на магній	Дає реакцію на магній
<i>Випробування на чистоту</i>		
Прозорість	Прозорий	Прозорий
Кольоровість	Не більше (н/б) еталона В <sub>8</sub>	Менше В <sub>8</sub>
рН	5.5-7.0	6.10
Питоме оптичне обертання	-23.3 – -26.5	-24.8
<i>Основна речовина і супутні домішки</i>		
Рідинна хроматографія		
підолатова кислота	час виходу – біля 4.5 хв.	4.473 хв.
домішка В	час виходу – біля 7.5 хв., н/б 1.0%	не знайдена
загальна кількість інших домішок без урахування NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	н/б 0.5%	0.24%
Всього домішок		0.49%
Тонкошарова хроматографія домішка А	н/б 0.6%	≤0.6%
Хлориди	н/б 500 ppm	менше 500 ppm
Нітрати	н/б 200 ppm	менше 200 ppm
Сульфати	н/б 0.1%	менше 0.1%
Арсен	н/б 2 ppm	менше 2 ppm
Залізо	н/б 200 ppm	менше 200 ppm
Важкі метали	н/б 20 ppm	менше 20 ppm
Вода	н/б 8.0%	4.3%
Кількісне визначення, Mg <sup>2+</sup>	8.49-8.84%	8.59%

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.



Як бачимо з таблиці, аналітична якість отриманого концентрату  $Mg(L-ПД)_2$  відповідає, а по деяким показникам перевищує вимоги ЄФ [58].

При визначенні супутніх домішок нами було знайдено, що кількість L-ГЛУ (домішка А), знайдена методом ТШХ, не перевищує допустимі межі (рис. 4.1).

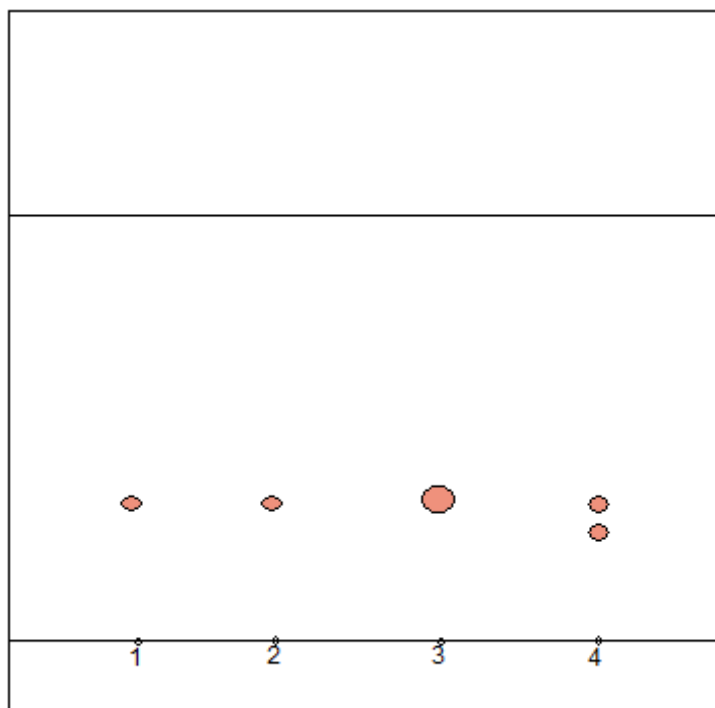


Рис 4.1 Схема тонкошарової хроматограми визначення домішки А в концентраті магнію підолату. Розчини: 1 – випробуваний; 2 – порівняння (0.6% L-ГЛУ – 0.15 мкг/мл); 3 – порівняння (1.2% L-ГЛУ – 25 мкг/мл); 4 – суміш кислот глутамінової і аспарагінової (верхня і нижня плями відповідно – по 0.08 мкг/мл).

Домішка В – ((2S)-2-[[[(2S)-5-оксопірролідін-2-ил]карбоніл]аміно]пентандіоїва кислота) – , яка відкривається методом РХ, в концентраті не була виявлена (рис. 4.2).

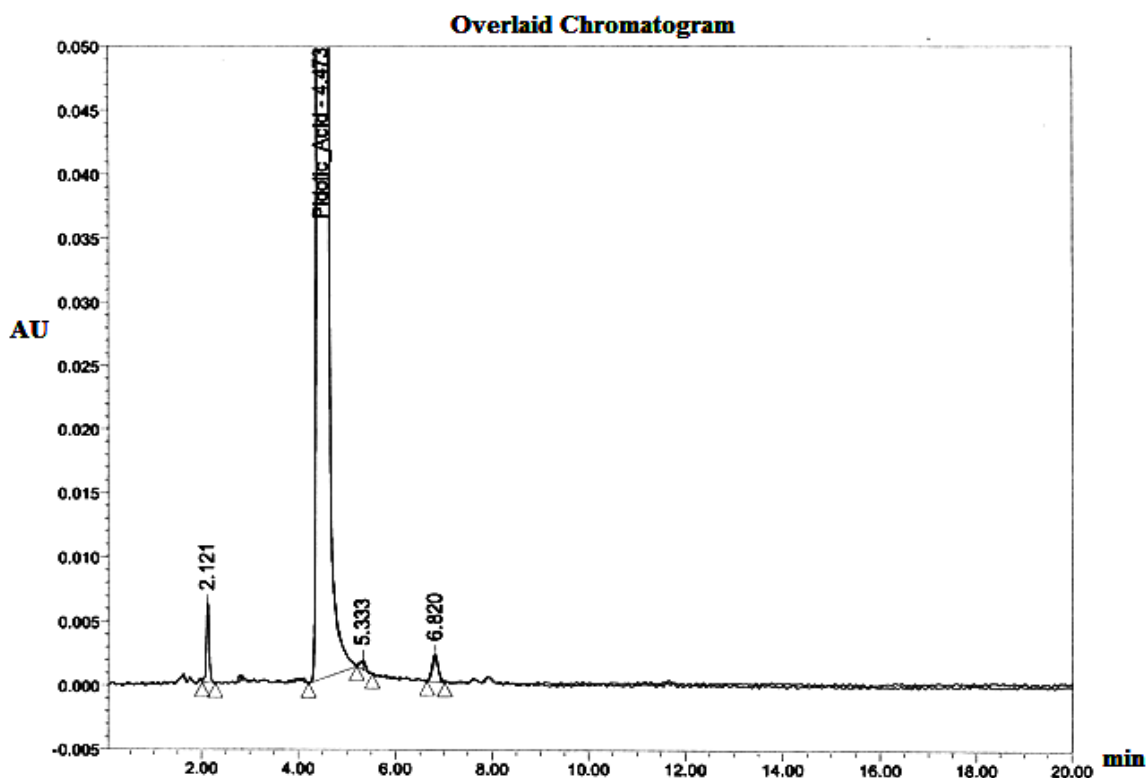


Рис 4.2 Хроматограма визначення домішки В і супутніх домішок в концентраті магнію підолату. Вміст, %/час виходу, мін відповідно: Mg(L-ПД)<sub>2</sub> – 99.51/4.473; домішка В – 0/7.5, загальна кількість не ідентифікованих домішок – 0.49/2.121; 5.333; 6.820.

Таким чином, нами розроблений простий метод отримання концентрату Mg(L-ПД)<sub>2</sub> без виділення проміжних сполук, в одну технологічну стадію з виходом цільового продукту близько 100% теорії і аналітичною якістю відповідно до вимог ЄФ.

#### Висновки до розділу 4

1. Відпрацьовано параметри технології отримання Mg(L-ЛАК)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O з виходом 87% теоретичного розрахунку. Сполуку отримують із MgO та L-МК у водному середовищі при нагріванні з подальшою фільтрацією і сушінням продукту. Обрано параметри сушіння, які дозволяють отримати цільовий продукт з двома молекулами води згідно вимог ЄФ.

2. Визначено показники якості отриманого продукту  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$ . Вони відповідають вимогам ЄФ для аналогічного D,L-ізомеру. Додатково в проект аналітичної документації введено такий показник, як питоме оптичне обертання.

3. Розроблена технологія отримання АФІ  $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$  потенційно забезпечує вимоги безпеки життєдіяльності через відсутність пожежо- та вибухо- небезпечних розчинників. При цьому вона вигідно відрізняється від відомих аналогів простотою в технологічному виконанні, очікуваними високими економічними показниками.

4. Розроблено простий метод отримання  $Mg(L-ПД)_2$  без виділення проміжних сполук, в одну технологічну стадію з виходом цільового продукту близько 100% теоретичного розрахунку. Він полягає в отриманні  $Mg(L-ПД)_2$  у вигляді концентрату із низьковартісних  $MgO$  і L-ГЛУ через утворення напівпродукту  $Mg(L-ГЛУ)_2$ .

5. Визначено показники якості отриманого концентрату  $Mg(L-ПД)_2$ . Вони дали змогу підтвердити відповідність сполуки вимогам монографії ЄФ.

6. Запропонований метод отримання АФІ  $Mg(L-ПД)_2$  дозволить одержати якісний цільовий продукт і суттєво знизити витрати на його виробництво. І, в подальшому, зменшити економічні витрати на виготовлення ЛЗ.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. 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).
2. 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.

3. Technology parameters development of magnesium S-lactate dihydrate production from technical products / D. V Snegirova, V. P. Snegirov, L. G. Alмакаева, 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.*

## РОЗДІЛ 5

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ КОМБІНОВАНИХ ОРАЛЬНИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ СОЛЕЙ МАГНІЮ

#### 5.1 Визначення якісного та кількісного складу оральних розчинів

ЛЗ в формі ОР мають ряд переваг над іншими:

- простота і зручність прийому препарату, особливо в педіатрії та геронтології;
- можливість маскування неприємного смаку;
- при прийомі всередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (капсули, таблетки та ін.)

Фармацевтична розробка ОР здійснюється за наступними етапами:

1. Пошук та вивчення властивостей АФІ та ДР.
2. Вибір оптимального компонентного складу ЛЗ з обґрунтуванням специфікації якості діючих та ДР, до якої включаються показники якості, що можуть вплинути на ефективність та безпечність ЛП.
3. Розробка технологічного процесу з визначенням аспектів, які необхідно контролювати під час виробництва ЛЗ, та меж, в яких можна змінювати процес після впровадження.
4. Проведення досліджень стабільності.
5. Обґрунтування показників якості, які включаються до специфікації під час випуску та протягом терміну придатності готового ЛЗ.

##### 5.1.1 Вибір та обґрунтування складу оральних розчинів

ВНО визначає, ЛП повинні бути якісними, безпечними та ефективними. Ефективність ЛЗ – показник, який характеризує суму позитивних ефектів прояву бажаної лікувальної дії певного препарату. Фармакотерапевтична дія

ліків обумовлена їх складом (якісним і кількісним), який формується в процесі фармацевтичної розробки та виробництва й оцінюється під час доклінічних та клінічних випробувань і, зазвичай, доповнюється певними технологічними стандартами виробництва й контролю якості.

Одним з найвагоміших факторів досягнення високої ефективності ЛП є вибір відповідних АФІ в залежності від передбачуваної дії препарату.

Для корекції дефіциту магнію використовують Mg-ЛП, які містять неорганічні або органічні солі магнію. Тому, умовно вони поділяються на препарати першого та другого покоління відповідно. До недоліків ЛП першого покоління можна віднести такі явища, як низька всмоктуваність, засвоєння, погане включення в метаболізм, наявність побічних ефектів. Дослідження останніх років дали змогу зробити висновки, що біодоступність препаратів магнію органічної природи на порядок вища ніж неорганічних.

Розвинуті фармацевтичні компанії всього світу мають тенденцію до переходу до Mg-ЛП другого покоління, де мінерал міститься у формі органічних солей. Виходячи з огляду літератури, на українському фармацевтичному ринку переважають препарати першого покоління [13].

У зв'язку з цим, нами був проведений скринінг в області Mg-C для вибору АФІ в майбутніх препаратах. Були обрані наступні сполуки:

1. Для генеричного препарату покращеної якості «Маг-М6693»:  $Mg(L-ЛАК)_2$  та  $Mg L-(ПД)_2$ .
2. Для оригінального препарату «Магліцимет»:  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$ .

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Основою вибору АФІ для нашого ЛЗ став імпортований препарат «Магне-В<sub>6</sub>», розчин для орального застосування в спеціальних скляних ампулах по 10 мл.

З метою забезпечення вітчизняного ринку ефективним препаратом, до складу якого входять солі другого покоління  $Mg(L-ЛАК)_2$  та  $Mg L-(ПД)_2$ , нами запропонована та стандартизована нова технологія приготування ОР.

Для підвищення передбачуваної дії ЛЗ, до складу «Маг-М6693» додатково ввели піридоксину гідрохлорид (вітамін В<sub>6</sub>). Разом з магнієм вони проявляють синергічний ефект.

Для визначення кількісного вмісту обраних АФІ у препараті «Маг-М6693» ми орієнтувалися на імпорتنий аналог, а також на рекомендовані WHO разові і добові дози магнію [105]. Виходячи з цього, кількісний вміст на одну дозу (10 мл) повинен складати: магнію (в сумі з двох солей) – 0.1 г, піридоксину гідрохлориду – 0.01 г.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Основна стратегія при створенні нового ЛП була спрямована на вибір найбільш ефективних Mg-АФІ, які в комбінації з ДР, дадуть можливість отримати конкурентноспроможний вітчизняний препарат стреспротекторної дії. Для досягнення цієї мети була вивчена і проаналізована наукова література. На основі літературних і пошукових фармакологічних досліджень необхідно було обрати найбільш біодоступні і високоефективні солі магнію.

Вирішальними факторами при виборі солей була їх ефективність та дані про здатність впливати на процеси у НС. На основі розглянутої літератури, були обрані солі магнію з аспарагіноюю та глютаміноюю кислотами: магнію аспарагінат та магнію глютамініат [15, 17, 18-21, 106-113].

Багаточисельні дослідження підтверджують позитивний вплив магнію аспарагінату в цілому та ефективність його застосування для корекції нестачі елементу [17, 18, 20, 21, 113]. Прикладом препарату на основі магнію аспарагінату є «Аспаркам», у формі таблеток та розчину для ін'єкцій, який застосовують при хронічних серцевих захворюваннях, порушеннях ритму серця.

Ряд досліджень підтверджує есенціальну важливість глутамінової кислоти у діяльності НС [114-117]. Прикладом препарату на основі магнію глутамінату та інших АФІ є іспанський препарат «Гамалате В<sub>6</sub>», який застосовують при емоційній лабільності, порушенні концентрації, уваги, пам'яті, депресії, астенії.

При виборі кількісного вмісту магнію аспарагінату та магнію глутамінату орієнтувалися на визначені WHO разові та добові норми споживання магнію [105]. Виходячи з цього, кількісний вміст Mg<sup>2+</sup> в препараті «Магліцимет» – 0.1 г (у сумі з двох солей) на одну дозу – 10 мл розчину.

До складу препарату «Магліцимет» додатково ввели АК гліцин та метилкобаламін (вітамін В<sub>12</sub>). При визначенні їх кількісного вмісту вивчали наукову літературу, препарати з цими АФІ, рекомендовані добові дози [10, 12, 118-122].

Як інгібуючий нейротрансмітер, ГЛІ бере участь в обробці моторної і сенсорної інформації, яка забезпечує рух, зір і прослуховування. Крім того, він модулює збудливу нейротрансмісію, посилюючи дію глутамату на рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA). Як гальмівний нейромедіатор, він зменшує психоемоційне напруження, знімає стрес, агресивність і конфліктність, підвищує соціальну адаптацію, покращує сон [123, 124].

Для визначення разової та добової дози ГЛІ було проаналізовано наукову літературу. В науковій роботі О. В. Григорової та співавторів описується дослідження ефективності та переносимості препарату на основі ГЛІ при розладі адаптації з переважанням порушення інших емоцій в кількості 0.3 г на добу. В результаті досліджень виявлено, що переважна більшість пацієнтів, які отримували гліцин (82.4%), досягли вираженого покращення, препарат був безпечним і добре переносився [125].

І.В. Кравченко провів порівняльний аналіз ефективності застосування ЛЗ «Гліцин», «Тофізопам» і «Фабомотізолу» на деякі клінічні прояви стану хронічної недостатності мозкового кровообігу. В результаті проведених досліджень виявлено високу протитревожну активність ЛЗ «Гліцин» в дозі



1.0 г на добу, при слуховій невротії відмічено поліпшення гостроти слуху при прийомі 20 г ГЛІ на добу [126, 127].

Доступні в Україні таблетки з АФІ ГЛІ (пропонуються декількома вітчизняними виробниками) [10] застосовуються при функціональних та органічних захворюваннях НС, стресі, а також для підвищення розумової діяльності, зниження психоемоційного напруження тощо. Дітям від трьох років та дорослим призначають по 0.1 г 2-3 рази на добу, максимальна добова доза – 0.3 г [10, 128].

На основі літературних даних, можна зробити висновки, що ГЛІ добре переноситься пацієнтами, а добова доза АФІ залежить від бажаної направленості терапевтичного ефекту.

Так як наш препарат має володіти стреспротекторною активністю, було обрано кількість гліцину, орієнтуючись на ЛЗ зі схожою дією: на одну дозу (10 мл) – 0.1 г (добова – 0.3-0.4 г).

Кобаламін відноситься до водорозчинних вітамінів і відіграє ключову роль у синтезі і регулюванні роботи ДНК, жирних кислот, амінокислотному метаболізмі, кровотворенні і нормальному функціонуванні НС. Існує багато форм кобаламінів. Найбільш розповсюдженими є ціанокобаламін, метилкобаламін, гідроксокобаламін і аденозилкобаламін. Найчастіше у складі ЛЗ зустрічається ціанокобаламін. Але ця форма має ряд недоліків порівняно іншими. По-перше, ціанокобаламін є синтетичною формою В<sub>12</sub>, на відміну метилкобаламіну, гідроксокобаламіну та аденозинкобаламіну. По-друге, переведення його в активну форму в організмі людини необхідно здійснювати у чотири окремих етапи, на відміну від, наприклад, метилкобаламіну, який може використовуватися безпосередньо організмом без перетворення [129, 130].

На фармацевтичному ринку України доступний препарат «Нейрокобал», який показаний при периферичній невротії (добова доза вітаміну 1500 мкг) [10].

На світовому фармацевтичному ринку вітамін В<sub>12</sub> широко застосовується у різних формах і дозах. Тому, нами були розглянуті комбіновані препарати та харчові добавки, до складу яких входить В<sub>12</sub> для підтримки його необхідного рівня та/або попередження нестачі.

Канадським брендом Jamieson пропонується харчова добавка «В<sub>12</sub>» вигляді таблеток з добовою дозою вітаміну 50, 100 та 250 мкг [131]. Американський бренд Jarrow formulas пропонує льодяники під назвою «Methyl-B<sub>12</sub>» зі смаком вишні, лимону або тропік. Добова доза вітаміну складає 500 мкг [132]. Брендом Clinicians Research based пропонується ХД «Vitamin В<sub>12</sub> oral drops», добова доза вітаміну – 50 мкг [133].

Зважаючи на те, що передбачувана терапевтична дія ЛЗ «Магліцимет» стреспротекторна і препарат направлений на попередження дефіциту та підтримки необхідного рівня вітаміну в організмі людини, необхідно було визначити дозу В<sub>12</sub> для досягнення добової потреби з урахуванням його адсорбції. Орієнтуючись на відомі літературні дані та пошукові фармакологічні дослідження була встановлена разова доза 25 мкг в 10 мл метилкобаламіну в ОР, відповідно добова доза 100 мкг [134-136].

### 5.1.2 Особливості фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Фізико-хімічні властивості двох АФІ – Mg(L-ЛАК)<sub>2</sub> та Mg(L-ПД)<sub>2</sub> розглянуті нами детально в попередніх розділах дисертації при отриманні цих солей.

Фактори, на які потрібно звернути особливу увагу при розробці складу та технології комбінованого ОР наступні. L-ПД є нестабільною сполукою в присутності кисню у зв'язку з наявністю в ній реакційних груп, також вона піддається процесам деструкції в сильно кислих та сильно лужних середовищах (при рН<2 і рН>13) [137, 138].

Третій АФІ, піридоксину гідрохлорид, є однією з форм групи водорозчинних вітамінів В<sub>6</sub>. Він представляє собою кристали білого кольору, які мають форму пластинок, добре розчиняється у воді, гірше в етанолі, не розчиняється у хлороформі та ефірі.

Одним з факторів, які можуть вплинути на вітамін є світло. Всі похідні вітаміну В<sub>6</sub> у водних розчинах високочутливі до його дії, особливо при нейтральних і лужних значеннях рН. При рН <6.8 вони більш резистентні до такого впливу. При рН=1.0 піридоксину гідрохлорид майже не піддається деструкції під впливом світла. Найбільш ймовірно, руйнування вітаміну під дією світла відбувається за рахунок фотолітичного окиснення [139-142].

Вітамін стабільний при нагріванні до 100 °С в 5 н. сірчаної або соляної кислоти або 5 н. натрію гідроксиду. Автоклавування під тиском сильних кислотних або лужних розчинів піридоксину його не руйнує. Він нестабільний в розчині азотної кислоти при 100 °С, ймовірно, через те, що вона є сильним окисником, перманганат і перекис водню здатні руйнувати піридоксин навіть при кімнатній температурі [141].

Отже, важливими умовами збереження стабільності піридоксину гідрохлориду є оптимальне середовище рН та захист препарату від дії світла за допомогою первинної, вторинної упаковок та визначення відповідних умов зберігання.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Особливістю приготування даного ОР є те, що два основних АФІ – Mg(L-АСП)<sub>2</sub> і Mg(L-ГЛЮ)<sub>2</sub> – отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину з вхідних речовин: L-АСП та MgO і L-ГЛЮ та MgO відповідно. Перед проведенням реакцій солеутворення вивчали фізико-хімічні властивості вхідних речовин.

Аспарагінова та глютамінова кислоти відносяться до моноамінодикарбонових кислот. Вони відрізняються лише на одну групу СН<sub>2</sub>. В твердому стані та в сильнополярних розчинниках сполуки існують у вигляді диполярних цвіттер-іонів. Це пояснює їх високу температуру розкладання

(270°C для аспарагінової та 249°C для глутамінової), а також погану розчинність у неполярних та слабополярних розчинниках (етанол, метанол, ацетон).

Розчинність у воді для аспарагінової кислоти становить: при 25°C – 0.5 г/100 мл, при 100°C – 6.9 г/100 мл; для глутамінової: при 25°C – 0.86 г/100 мл, при 100°C – 14 г/100 мл [143]. Розчинність АК є невисокою при кімнатній температурі і значно підвищується зі збільшенням температури.

З іншого боку відомо, що при нагріванні до певних високих температур, L-АК перетворюються на циклічні сполуки, які мають назву дикетопіперазини (схема 5.1) [144].

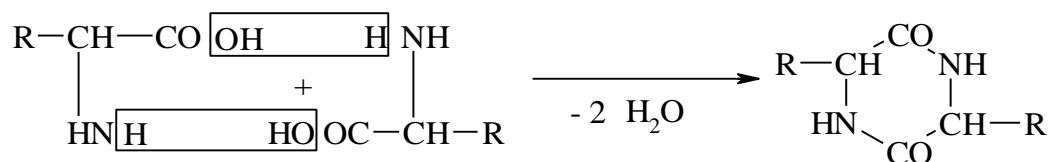


Схема 5.1 Реакція циклізації α-амінокислот при нагріванні

З огляду на те, що усі АК містять карбоксильну і аміногрупи вони відносяться до амфотерних сполук. Їх кислотно-основні властивості значною мірою залежать від рН середовища. При кислих значення рН вони існують у вигляді катіонів і мають основний характер, а при лужних – у вигляді аніонів і мають характер кислот. Кожна АК має свою ізоелектричну точку (рН<sub>i</sub>), в якій вона існує у вигляді нейтральної частинки (цвіттер-іону) (схема 5.2). Для аспарагінової кислоти рН<sub>i</sub> складає 2.77, для глутамінової кислоти – 3.24.

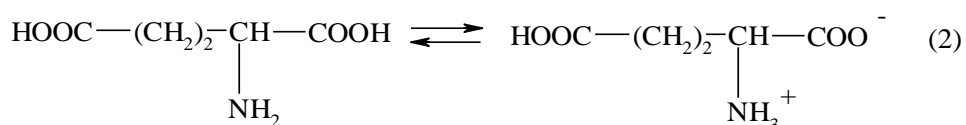
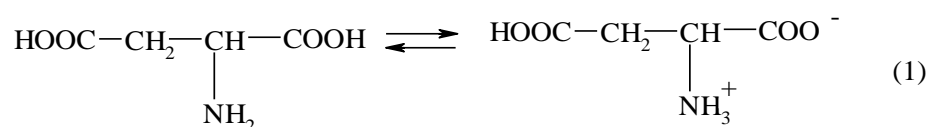


Схема 5.2 Утворення цвіттер-іонів аспарагінової (1) та глутамінової (2)

Одним із факторів, які можуть вплинути на стабільність аспарагінової та глутамінової кислот є вплив кисню повітря. Це пов'язано з наявністю у сполуках реакційних груп, які можуть вступати в реакцію окисного дезамінування згідно схеми 5.3 [145, 146].

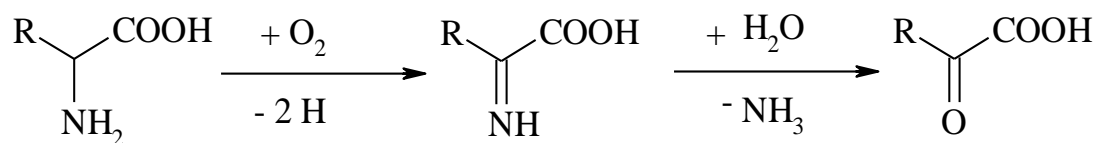


Схема 5.3 Реакція окисного дезамінування амінокислот

В результаті реакції, відповідна АК перетворюється в кетокислоту і виділяється аміак. В подальшому, у водному розчині при нагріванні можлива взаємодія  $\alpha$ -АК з кетокислотою у декілька стадій (схема 5.4).

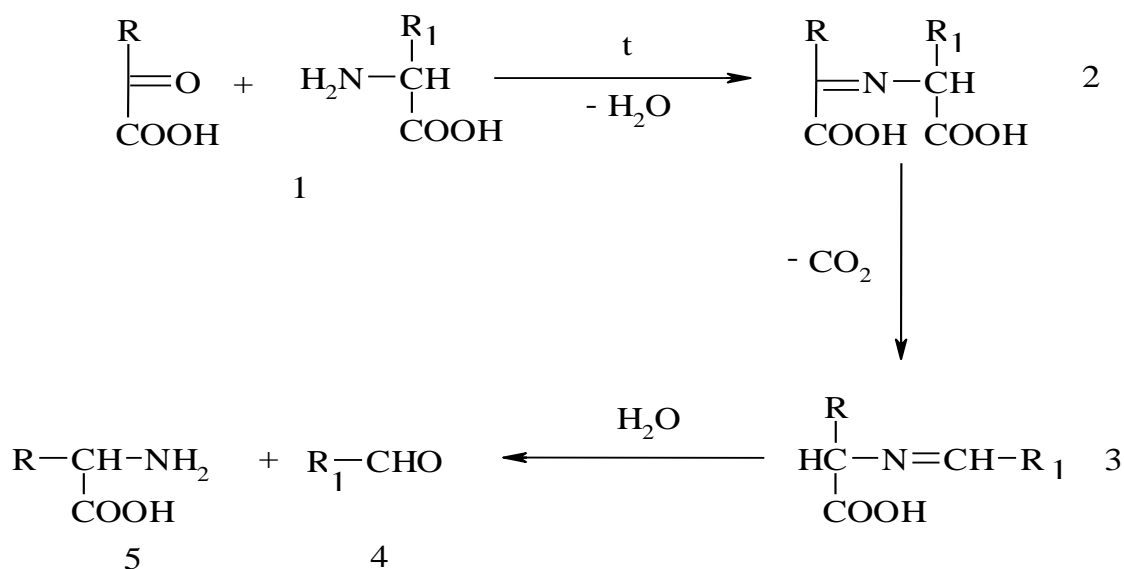


Схема 5.4 Реакція амінокислоти з кетокислотою у водному середовищі

На першій стадії реакції утворюється нестійка імінопохідна сполука (2), в якій відбувається переміщення подвійного зв'язку і одночасно відщеплюється вуглекислий газ та мігрує атом водню з утворенням нового продукту (3). Наступним кроком є гідроліз, в результаті якого утворюється альдегід (4) та нова АК (5) [147].

Вищезгадані процеси є небажаними для препарату і тому, при розробці складу та технології їх необхідно враховувати.

Особливістю обраних АК є те, що у своєму складі вони мають дві карбоксильні групи і, відповідно, солі з металами можуть утворювати за однією чи одразу двома групами, в залежності від умов реакції. Тому важливим етапом технологічного процесу є правильний розрахунок вихідних інгредієнтів в залежності від передбачуваної реакції солеутворення.

Підсумовуючи викладене, стабільність  $\text{Mg}(\text{L-АСП})_2$  і  $\text{Mg}(\text{L-ГЛУ})_2$  залежить від правильного розрахунку вихідних інгредієнтів для реакції солеутворення, температурних режимів одержання цільових солей, рН середовища, дії окиснювачів.

ГЛІ є найпростішою аліфатичною  $\alpha$ -АК, тому він має схожі властивості з вищезгаданими амінокислотами. Його розчинність є найвищою з усіх ПАК і складає при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  – 24.99 г/100 мл, при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  – 67.17 г/100 мл [143]. Як і всі АК, ГЛІ проявляє кислотно-основні властивості внаслідок своєї диполярності, які залежать від рН середовища. У сильнокислому середовищі він існує переважно в катіонній формі, а в лужному – в аніонній. Крива титрування АК представлена на (рис 5.1).

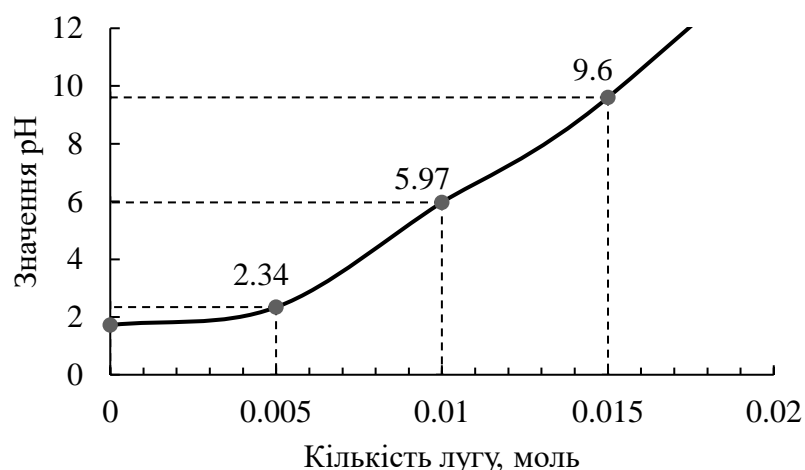


Рис 5.1 Крива титрування гліцину ( $pK_1=2.34$ ,  $pK_2=9.60$ )

На рисунку бачимо, що  $pK_1$  для молекули ГЛІ дорівнює 2.34, тобто в цій точці в еквімолярних концентраціях співіснують  $\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COOH}$  та

$\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-$ , а при  $\text{pK}_2$ , яке дорівнює 9.60, існують форми  $\text{H}_3\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-COO}^-$  та  $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COO}^-$ .  $\text{pH}_i$  для ГЛІ є точка перегину кривої його титрування – 5.97. В цій точці майже всі молекули АК існують у вигляді найбільш стабільної форми – цвіттер-іонів.

Також відомо, що при дії окисників ГЛІ перетворюється на сечовину, вуглекислий газ та воду. Реакція представлена на схемі 5.5.

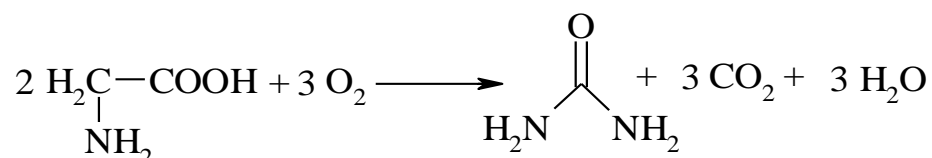


Схема 5.5 Реакція окиснення гліцину

У зв'язку з вищевикладеним, фактори, які можуть сприяти нестабільності ГЛІ є температура розчину,  $\text{pH}$  середовища, дія окисників.

Вітамін  $\text{B}_{12}$  є найбільшим і найскладнішим за будовою серед усіх вітамінів групи В. Він відрізняється від всіх інших тим, що має в своєму складі метал кобальт.

Метилкобаламін представляє собою активну форму групи  $\text{B}_{12}$ . Це темно-червоний кристалічний порошок або кристали, помірно розчинний у воді та етанолі. Він має набагато нижчу розчинність у воді у порівнянні з ціанокобаламіном або гідроксікобаламін. Вітамін є стабільним при нормальних температурах, при високих може піддаватися деструкційним процесам та зменшувати кількісний вміст [148, 149]. Метилкобаламін руйнується при дії сильних кислот та окисників.

Однією з особливостей цього вітаміну є його схильність до фотолізу у розчинах. Фотоліз – розкладання будь-якої речовини на її складові частини під впливом світлової енергії, що доставляється ззовні. Це явище підтверджується багатьма дослідженнями [150-152]. Процес фотолізу може призвести до утворення інших небажаних продуктів у розчині.

Важливе значення має  $\text{pH}$  середовища. Відомо, що оптимальним діапазоном значень для збереження стабільності вітамінів групи  $\text{B}_{12}$  є

pH=4.0-6.5 [153-156]. Це необхідно враховувати при розробці технології та компонентного складу препаратів з метилкобаламіном.

Підсумовуючи викладене, негативний вплив на стабільність вітаміну можуть чинити: світло, температура, pH середовища, окиснювачі та відновники, кислоти та/або луги.

## 5.2 Обґрунтування способу одержання оральних розчинів та вибір допоміжних речовин

Як відомо, класичним методом приготування рідких лікарських форм є розчинення вихідних АФІ у розчинниках. Існують малорозчинні АФІ, для яких при одержанні розчинів слід застосовувати різні технологічні прийоми, неводні розчинники та інші ДР, які поліпшують розчинність діючих речовин.

Відомий також спосіб переведення малорозчинних субстанцій у розчинні солі у процесі приготування розчинів. Але при такому способі необхідно ретельно досліджувати умови проведення реакцій, визначити оптимальні параметри та критичні точки проведення процесу. На етапі фармацевтичної розробки потрібно чітко розрахувати кількісне співвідношення інгредієнтів, порядок введення їх у розчин, визначати температурний і часовий режими проведення реакції солеутворення, інтервали pH середовища [157-159].

### 5.2.1 Визначення способу отримання солей магнію

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

До складу препарату «Маг-М6693» входять три АФІ –  $Mg(L-ЛАК)_2$ ,  $Mg(L-ПД)_2$ , піридоксину гідрохлорид. Для отримання першого АФІ –  $Mg(L-ЛАК)_2$  – пропонується використати технологічний прийом отримання солі безпосередньо в реакторі для приготування розчину, а  $Mg(L-ПД)_2$



додавати в розчин у вигляді концентрату. Одержання двох солей магнію –  $Mg(L-ЛЯК)_2$  та  $Mg(L-ПД)_2$  детально освітлені в п. 4.1 і 4.2 дисертації.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Особливістю приготування ОР «Магліцимет» є те, що два АФІ –  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$  отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину. Для цього нами проведені дослідження з визначення часового та температурного режимів проведення реакцій солеутворення.

Нами досліджувалися температурні режими отримання двох солей у водному середовищі. Для отримання солі  $Mg(L-АСП)_2$  вихідними інгредієнтами є  $MgO$  і  $L-АСП$ . Згідно реакції,  $MgO$  вступає у взаємодію з  $L-АСП$  у співвідношенні 1:2 (схема 5.6).

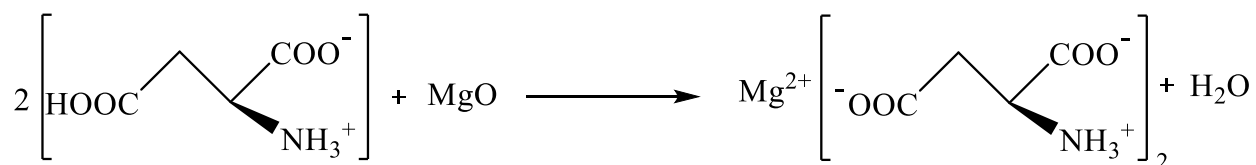


Схема 5.6 Реакція отримання магнію L-аспарагіату в розчині

Дані експериментів по магнію аспарагіату представлені в таблиці 5.1.

*Таблиця 5.1*

#### **Режими проведення реакції солеутворення $Mg(L-АСП)_2$**

Вихідні інгредієнти	№	Температура, °С	Час перемішування реакційної суміші, хвилин	Спостереження
1	2	3	4	5
ВО L-АСП MgO	1.	40	15-20 20-30	розчин мутний, є осад

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5
	2.	60	15-20	опалесцентний розчин, є осад
			20-30	
	3.	80	15-20	злегка опалесцентний, є дрібні часточки
			20-30	
	4.	100	10-15	повне просвітлення розчину, прозорий

В ході досліджень встановлено, що на процес солеутворення істотно впливає температурний режим реакції. Тому реакційну суміш необхідно витримувати при температурі 100°C протягом 10-15 хв. При низьких значеннях температури реакція не проходить повністю. Критеріями закінчення реакції було розчинення вихідних інгредієнтів та встановлення необхідного рівня рН 5.8-6.0.

Схожі результати щодо температурного режиму були отримані при дослідженні  $Mg(L-ГЛУ)_2$ : повне розчинення вихідних інгредієнтів відбувалося при 100°C протягом 10-15 хвилин.

При необхідності, після проведення двох реакцій при приготуванні розчину, рН корегували додаванням L-АСП. Кінцевий рН розчину після отримання двох солей становив  $5.30 \pm 0.3$ .

## 5.2.2 Обґрунтування вибору допоміжних речовин

### 5.2.2.1 Вибір антиоксиданту

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Стабільність ЛЗ залежить від багатьох факторів: температури зберігання, впливу світла, навколишнього середовища, способу приготування, ДР, лікарської форми, первинного пакування тощо.

Одним із факторів, які можуть суттєво вплинути на стабільність препарату під час зберігання, є дія окисників. У нашому випадку це пов'язано з наявністю реакційних груп у піридоксину гідрохлориду, які здатні брати участь в окиснювальних процесах з киснем повітря.

Наявність різних іонних форм може призводити до відмінностей фізико-хімічних властивостей піридоксину при різних діапазонах рН. Кожна іонна форма вітаміну має своє значення рКа при певному рН. Наприклад, при кислому значенні (до рН=4.31) в розчині присутня переважно форма 1 (протонізована) і в цей час розчин є безбарвним. При рН 4.31-8.37 в розчині існує форма 2 вітаміну, в цей час він має слабо-жовтий колір. А при рН вище 8.37 існує форма 3. Друга і третя форми найбільш лабільні і схильні до процесів окиснення.

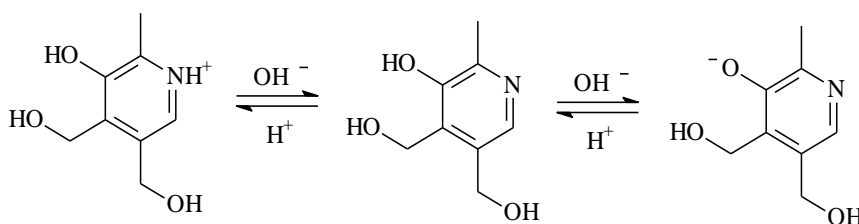


Схема 5.7 Іонні форми піридоксину

Для попередження процесів окиснення вітаміну у водному середовищі проводять стабілізацію розчинів з ним. Її можливо здійснити фізичними, хімічними або комплексними методами. При стабілізації хімічними методами використовують спеціальну групу сполук, які називаються стабілізатори.

У зв'язку з вищевикладеним, нами проводилися дослідження з вибору антиоксидантів для ОР, які розробляються. За своєю дією ці ДР поділяються на прямі (направлені) та непрямі (опосередковані). До прямих антиоксидантів відносяться сильні відновники, володіють більш високою здатністю до окиснення, ніж діючі речовини, які стабілізуються. До непрямих відносяться сполуки, які пов'язують в практично недисоціюючі з'єднання катіони металів, які потрапляють в розчини ЛП як домішки з АФІ.

Одним з представників групи прямих антиоксидантів, який знайшов широке застосування в стабілізації оральних, парентеральних та інших фармацевтичних форм, є натрію метабісульфіт. Він розчиняється у воді у таких співвідношеннях: при 20°C 1:1.9, при 100°C 1:1.2. Особливістю є те, що ця ДР проявляє свою активність якнайбільше у кислому середовищі, рН самого антиоксиданту знаходиться у межах 3.5-5.0. За даними літератури, концентрація натрію метабісульфіту в ЛЗ повинна складати 0.01-1.0%. [160]. Тому, нами проведені дослідження з вибору концентрації натрію метабісульфіту для ОР. Для цього готували модельні серії препаратів з піридоксину гідрохлоридом, солями магнію, а також антиоксидантом в різних концентраціях (без ароматизатора і барвника). Визначали такі показники, як прозорість, кольоровість, рН, кількісний вміст. Результати досліджень представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

**Вибір оптимальної концентрації антиоксиданту натрію метабісульфіту в оральному розчині «Маг-М6693» при зберіганні (24 міс.)**

Натрію метабісульфіт, %	Прозорість, кольоровість розчину		рН		Вміст піридоксину гідрохлориду в розчині, мг/мл	
	0 міс	24 міс	0 міс	24 міс	0 міс	24 міс
0.05	П, Б	П, Ж	5.93	6.01	0.976	0.949
0.10	П, Б	П, злегка Ж	5.93	5.99	0.984	0.950
0.15	П, Б	П, Б	5.90	5.92	0.995	0.990
0.20	П, Б	П, Б	5.90	5.91	0.996	0.994
0.25	П, Б	П, Б	5.90	5.92	0.996	0.993

Примітки:

1. П – прозорий;
2. Ж – жовтий;
3. Б – безбарвний;
4. Вміст в 1 мл препарату: піридоксину гідрохлориду – від 0.950 мг до 1.050 мг;
5. рН орального розчину від 5.5 до 6.5;
6. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

З експериментальних даних бачимо, що збільшення концентрації антиоксиданту до 0.15% зменшує інтенсивність забарвлення розчину, перешкоджає зміні рН, кількісного вмісту піридоксину гідрохлориду.

При концентрації від 0.15 до 0.25 % значних змін у критеріях якості розчину не спостерігається, тому оптимальною можна вважати концентрацію натрію метабісульфіту 0.15%.

*Оральний розчин «Магліцимет»*

Схожі результати були отримані при вивченні впливу антиоксиданту в різних концентраціях для ОР «Магліцимет».

Проведені дослідження із стабільності ОР «Магліцимет» підтвердили необхідність введення антиоксиданту в розчин тому, що при зберіганні розчину протягом 3 місяців спостерігалось зменшення кількісного вмісту метилкобаламіну.

Також відомо, що ГЛІ може вступати у реакцію окисного дезамінування в результаті дії на нього кисню повітря [147].

Нами були проведені дослідження з вибору кількісного вмісту натрію метабісульфіту для ОР. Дані експериментів представлені в таблиці 5.3.

З експериментальних даних бачимо, що збільшення концентрації антиоксиданту до 0.15% перешкоджає зміні кількісного вмісту метилкобаламіну та ГЛІ.

При концентрації від 0.15 до 0.25% значних змін у критеріях якості розчину не спостерігається, тому було обрано концентрацію натрію метабісульфіту 0.15%.

Таблиця 5.3

**Вибір оптимальної концентрації антиоксиданту натрію метабісульфіту в оральному розчині «Магліцимет» при зберіганні (24 міс.)**

Натрію метабісульфіт, %	Прозорість, кольоровість розчину		рН		Вміст діючих речовин у розчині, мг/мл			
					Метилкобаламіну		Гліцину	
	0 міс	24 міс	0 міс	24 міс	0 міс	24 міс	0 міс	24 міс
0.05	П, Р	П, Ж	5.45	5.43	0.00252	0.00248	10.100	9.550
0.10	П, Р	П, Р-Ж	5.44	5.42	0.00251	0.00249	10.120	9.998
0.15	П, Р	П, Р	5.44	5.42	0.00253	0.00250	10.132	10.024
0.20	П, Р	П, Р	5.46	5.40	0.00254	0.00251	10.110	10.010
0.25	П, Р	П, Р	5.42	5.39	0.00255	0.00250	10.112	10.009

Примітки:

1. П – прозорий;
2. Р – світло-рожевий;
3. Б – жовтий;
4. Вміст в 1 мл препарату: метилкобаламіну – від 0.00225 мг до 0.00275 мг; гліцину від 9.50 до 10.50 мг;
5. рН орального розчину від 5.0 до 6.0;
6. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

#### 5.2.2.2 Вибір коригентів смаку: підсолоджувача та ароматизатора

Важливою характеристикою ЛП є його смак і запах, особливо це стосується ОР та сиропів. АФІ, у складі препаратів, відрізняються за своїми смаковими характеристиками. Їм може бути притаманний гіркий, солоний, кислий, солодкий, металевий, лужний смак. Такі властивості значно знижують комплаєнтність хворих до лікування. Тому необхідним технологічним аспектом при розробці препаратів у вигляді ОР є маскування неприємних органолептичних ефектів АФІ за допомогою спеціальної групи ДР – коригентів смаку і запаху. Таке маскування засноване на введенні речовин, які викликають у сенсорних рецепторах людини більш сильні смакові імпульси.

Підбір коригуючих речовин в процесі фармацевтичної розробки необхідний для кожного ЛЗ, так як він має певний склад АФІ та ДР. При виборі

коригентів потрібно не тільки виправити органолептичні характеристики ЛП, а й одночасно визначити їх вплив на біологічну активність композиції і стабільність лікарської форми при зберіганні. Їх необґрунтоване застосування може привести до зниження, втрати або зміни лікувального дії препарату. Коригенти повинні бути не шкідливими, сумісними з іншими АФІ і ДР, біосумісними з тканинами організму, надавати лікарській формі необхідні властивості, відповідати за мікробіологічною чистотою, бути доступними і відносно дешевими [161].

Основні АФІ двох препаратів – солі магнію – мають гіркуватий, неприємний смак [162]. Для усунення цієї проблеми нами були проведені дослідження по вибору коригентів смаку. Підсолоджувачі – речовини, які використовуються для надання ЛП солодкого смаку. Вони відрізняються між собою за способом отримання (природні та синтетичні), хімічною природою (білки, вуглеводи, спирти тощо), калорійністю (високо-, низькокалорійні, не калорійні), ступенем солодкості тощо [163, 164]. За ступенем солодкості коригенти поділять відносно сахарози. Ті, які мають близьке до неї значення, називаються традиційні, а ті, які значно перевищують її за солодкістю – інтенсивними. До традиційних відносяться манітол, сорбітол, глюкоза, фруктоза, ксиліт, до інтенсивних – натрію цикламат, ацесульфам калію, натрію сахаринат, неотам. Найбільш поширеним при виробництві ЛЗ вважається сорбітол, але його низький коефіцієнт солодкості потребує додавання сполуки у значній кількості, що утруднює процес виробництва.

При виборі підсолоджувача і його кількості використовували методи за А.І. Тенцовою (числових індексів) та І.А. Єгоровим (буквенних та числових індексів) [90-92, 165].

#### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Дослідження по виборі підсолоджувача проводили в кілька окремих етапів, вибираючи найбільш позитивні результати за складом. На першому етапі були отримані 12 серій ОР з різними підсолоджувачами і їх концентраціями, а саме з: натрію цикламатом в кількості 0.05-0.15%; натрію

сахаринатом в кількості 0.05-0.15%; комбінацією натрію сахаринату і сорбітолу співвідношеннях 0.1 і 5%, 0.1 і 8.5%, 0.15 і 10%; сорбітом в кількості 20-30%. До другого етапу досліджень пройшли чотири, з яких в третій етап був обраний один найкращий зразок. Результати заключних досліджень представлені в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

**Вплив коригентів на зміну смакових відчуттів орального розчину  
«Маг-М6693»**

№ п/п	Склад зразку орального розчину (г/100 мл)	Методи оцінки смаку			
		За А.І.Тенцовою		За І.А.Егоровим	
		Відчуття смаку (бал)	Відчуття основного смаку (бал)	Формула смаку	Загальний смак
1	Mg(L-ЛАК) <sub>2</sub> – 1.8600 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 9.3600 Піридоксину г/х – 0.1000 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Сорбіт – 20.0000 Води очищеної до 100 мл	3.8	3.9	Г <sub>2</sub> О <sub>2</sub>	Слабо гіркий, слабосолодкий
2	Mg(L-ЛАК) <sub>2</sub> – 1.8600 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 9.3600 Піридоксину г/х – 0.1000 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Сорбіт 10.000 Натрію сахаринат – 0.1000 Води очищеної до 100 мл	4.6	4.7	Г <sub>1</sub> О <sub>3</sub>	Не гіркий, солодкий
3	Mg(L-ЛАК) <sub>2</sub> – 1.8600 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 9.3600 Піридоксину г/х – 0.1000 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Натрію сахаринат – 0.1000 Води очищеної до 100 мл	4.4	4.5	О <sub>3</sub>	Солодкий
4	Mg(L-ЛАК) <sub>2</sub> – 1.8600 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 9.3600 Піридоксину г/х – 0.1000 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Натрію сахаринат – 0.1500 Води очищеної до 100 мл	4.7	4.8	О <sub>3</sub>	Солодкий

За заключними оцінками експертів, склади розчину з різними підсолоджувачами за смаковими характеристиками були близькі, однак найвище числове значення було у зразка під номером 4. Тому в якості



підсолоджувача для ОР «Маг-М6693» був обраний натрію сахаринат у кількості 0.15 %.

Іншою групою коригентів смаку, яку широко використовують для надання ЛЗ приємних органолептичних характеристик є ароматизатори. Для підбору цього коригенту використовували напрацьовані серії ОР з обраним підсолоджувачем і його концентрацією. Вибір ароматизатору проводили з наступних: «вишня», «малина», «персик», «карамель» та їх концентрацій від 0.1 до 1.0%.

В результаті досліджень для ОР «Маг-М6693» обрані ароматизатори «вишня» та «карамель» в концентрації 0.4% та 0.2% відповідно [166].

Результати, отримані в ході проведення науково-дослідних робіт, дозволили запропонувати склад ЛЗ «Маг-М6693», який наведений в таблиці 5.5.

*Таблиця 5.5*

**Компонентний склад розчину «Маг-М6693» на 10 мл (разова доза)**

Інгредієнти	Кількість, г	Функціональне призначення
Магнію лактат дигідрат	0.1860	Діюча речовина
Магнію підолат	0.9360	Діюча речовина
Піридоксину гідрохлорид	0.0100	Діюча речовина
Натрію метабісульфіт	0.0150	Антиоксидант
Натрію сахаринат	0.0150	Підсолоджувач
Ароматизатори «вишня», «карамель» (по 0.040+0.020 г)	0.0600	Ароматизатор
Вода очищена	До 10 мл	Розчинник

*Оральний розчин «Магліцимет»*

Схожі дослідження по вибору підсолоджувача та ароматизатора були проведені для орального розчину «Магліцимет». Результати заключних досліджень по вибору коригента представлені в таблиці 5.6. За оцінками експертів, склади розчину з різними підсолоджувачами за смаковими

характеристиками були близькі, однак за числовим значенням перевагу отримав склад №3. Тому в якості підсолоджувача для ОР «Магліцимет» був обраний натрію сахаринат у кількості 0.1%. За результатами проведеної роботи також був обраний ароматизатор «вишня» в концентрації 0.6% [167].

Таблиця 5.6

**Вплив коригентів на зміну смакових відчуттів орального розчину  
«Магліцимет»**

№ п/ п	Склад зразку орального розчину (г/100 мл)	Методи оцінки смаку			
		За А.І.Тенцовою		За І.А.Егоровим	
		Відчуття смаку (бал)	Відчуття основного смаку (бал)	Формула смаку	Загальний смак
1	Mg(L-АСП) <sub>2</sub> – 8.3135 Mg(L-ГЛУ) <sub>2</sub> – 3.9113 ГЛІ – 1.000 Метилкобаламін – 0.00025 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Сахароза – 30.0000 Калію сорбат – 0.1500 Води очищеної до 100 мл	3.7	3.8	O <sub>3</sub>	Солодкий
2	Mg(L-АСП) <sub>2</sub> – 8.3135 Mg(L-ГЛУ) <sub>2</sub> – 3.9113 ГЛІ – 1.000 Метилкобаламін – 0.00025 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Натрію сахаринат – 0.1500 Калію сорбат – 0.1500 Води очищеної до 100 мл	3.4	3.6	Г <sub>1</sub> O <sub>4</sub>	Слабко гіркий, дуже солодкий
3	Mg(L-АСП) <sub>2</sub> – 8.3135 Mg(L-ГЛУ) <sub>2</sub> – 3.9113 ГЛІ – 1.000 Метилкобаламін – 0.00025 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Натрію сахаринат – 0.1000 Калію сорбат – 0.1500 Води очищеної до 100 мл	4.4	4.6	O <sub>3</sub>	Солодкий
4	Mg(L-АСП) <sub>2</sub> – 8.3135 Mg(L-ГЛУ) <sub>2</sub> – 3.9113 ГЛІ – 1.000 Метилкобаламін – 0.00025 Натрію метабісульфіт – 0.1500 Натрію цикламат – 0.1000 Калію сорбат – 0.1500 Води очищеної до 100 мл	4.2	4.4	O <sub>3</sub>	Солодкий

В ході досліджень для двох ОР був запропонований натрію сахаринат. Він відноситься до групи синтетичних інтенсивних підсолоджувачів і є солодшим за сахарозу майже в 300 разів. Сполука має тривалий термін зберігання, є термостабільною, розкладається при низьких значеннях рН (2.0) [168]. Головною перевагою використання натрію сахаринату є можливість рекомендації ЛЗ з ним пацієнтам, які страждають на цукровий діабет. Також коригент не викликає карієсу, не сприяє підвищенню ваги.

### 5.2.2.3 Вибір консерванту для орального розчину «Магліцимет»

Зниженню якості та терапевтичного ефекту ЛЗ може сприяти забруднення його мікроорганізмами в процесі виробництва або використання. У зв'язку з тим, що нами передбачався випуск ОР «Магліцимет» в багатодозових контейнерах, необхідною умовою збереження його стабільності та мікробіологічної чистоти був вибір консервуючого агента.

Ефективність консерванту є однією з найважливіших складових забезпечення якості та безпеки ЛП. Він повинен мати широкий спектр антимікробної дії, не володіти подразнюючою, токсичною, мутагенною, канцерогенною діями, не викликати алергічних реакцій, бути сумісним з іншими компонентами композиції, не впливати на органолептичні характеристики препарату, бути стабільним упродовж часу. Концентрація консерванту в готовому ЛП повинна бути значно нижчою за токсичну для людини дозу. Великий масив досліджень показав, що вибір консерванту та його концентрації необхідний в кожному конкретному випадку через те, що кожна композиція АФІ і ДР в певній лікарській формі має свої властивості [169]. Також при розробці складу необхідно вибрати мінімальну концентрацію цієї ДР, яка буде достатньою для досягнення необхідного ефекту. Недостатня кількість консерванту може призвести до адаптації мікроорганізмів, а занадто висока – до проявів небажаної побічної дії ЛЗ.

За хімічною природою консерванти класифікують на неорганічні (перекис водню, натрію тетраборат), органічні (різні спирти, феноли, кислоти), металорганічні сполуки (моносепт, мертіолат). При виробництві рідких ЛЗ широкого застосування знайшли антимікробні агенти органічної природи – кислоти або їх солі. До них відносяться кислота бензойна та її калієва та натрієва солі, кислота сорбінова та її похідні. Тому для подальших досліджень нами були обрані: кислота сорбінова та калію сорбат.

Кислота сорбінова представляє собою білий або з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без смаку, має характерний запах, погано розчиняється у воді. Найбільша активність цього консерванту проявляється при рН від 4.5 до 6.0. При виробництві оральних препаратів застосовується у концентрації 0.05-0.2%. Подібні властивості має сіль сорбінової кислоти – калію сорбат [170].

Для визначення консерванту та його концентрації нами були напрацьовані три серії ОР «Магліцимет» з усіма АФІ та обраними ДР. До зразків додавали наступні консерванти в таких концентраціях: 0.1% сорбінової кислоти (серія 1), 0.1% калію сорбату (серія 2), 0.15% калію сорбату (серія 3). Для визначення ефективності консервантів використовували мікробіологічний метод, згідно ДФУ 2.0 (5.1.3). Критерієм оцінки ефективності консерванту служить зменшення числа життєздатних клітин мікроорганізмів у препараті за визначений період часу після його контамінації. Критерії прийнятності ефективності антимікробних консервантів різні для різних лікарських форм. Згідно ДФУ, для ОР критерій прийнятності визначається логарифмом зменшення числа життєздатних мікроорганізмів по відношенню до визначеного вихідного числа мікроорганізмів і складає: для бактерій через 14 діб не менше 3, для грибів – не менше 1. Надалі число життєздатних бактерій та грибів не повинно збільшуватися. Результати досліджень представлені в таблицях 5.7-5.9.

Таблиця 5.7

**Ефективність консерванту в оральному розчині «Магліцимет» (серія 1)**

Назва тест-мікроорганізму	Експозиція	Вимоги ДФУ		Результати випробування	
		Число мікроорганізмів КУО/мл; (lg)	lg зменшення	Число мікроорганізмів КУО/мл (lg)	lg зменшення
S. aureus ATCC 6538	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$1.5 \times 10^5$ (5.17)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
E. coli ATCC 8739	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$3.6 \times 10^5$ (5.55)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.55
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.55
P. aeruginosa ATCC 9027	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.2 \times 10^5$ (5.34)	-
	14 діб	-	3	$1.6 \times 10^2$ (2.2)	3.14
	28 діб	-	НЗ*	$0.9 \times 10^1$ (1.9)	3.44
C. albicans ATCC 10231	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$1.7 \times 10^5$ (5.23)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
A. brasiliensis ATCC 16404	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.4 \times 10^5$ (5.38)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38

Примітка. \* – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

**Ефективність консерванту в оральному розчині «Магліцимет» (серія 2)**

Назва тест-мікроорганізму	Експозиція	Вимоги ДФУ		Результати випробування	
		Число мікроорганізмів КУО/мл; (lg)	Ig зменшення	Число мікроорганізмів КУО/мл (lg)	Ig зменшення
S. aureus ATCC 6538	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$	-	$1.5 \times 10^5$ (5.17)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
E. coli ATCC 8739	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$3.6 \times 10^5$ (5.55)	-
	14 діб	-	3	$1.1 \times 10^2$ (2.04)	3.51
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.55
P. aeruginosa ATCC 9027	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.2 \times 10^5$ (5.34)	-
	14 діб	-	3	$1.4 \times 10^2$ (2.14)	3.2
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.34
C. albicans ATCC 10231	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$1.7 \times 10^5$ (5.23)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
A. brasiliensis ATCC 16404	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.4 \times 10^5$ (5.38)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38

Примітка. \* – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

Таблиця 5.9

**Ефективність консерванту в оральному розчині «Магліцимет» (серія 3)**

Назва тест-мікроорганізму	Експозиція	Вимоги ДФУ		Результати випробування	
		Число мікроорганізмів КУО/мл; (lg)	Ig зменшення	Число мікроорганізмів КУО/мл (lg)	Ig зменшення
S. aureus ATCC 6538	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$1.5 \times 10^5$ (5.17)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.17
E. coli ATCC 8739	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$3.6 \times 10^5$ (5.55)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.55
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.55
P. aeruginosa ATCC 9027	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.2 \times 10^5$ (5.34)	-
	14 діб	-	3	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.34
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.34
C. albicans ATCC 10231	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$1.7 \times 10^5$ (5.23)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.23
A. brasiliensis ATCC 16404	Вихідне навантаження	$10^5 - 10^6$ (5-6)	-	$2.4 \times 10^5$ (5.38)	-
	14 діб	-	1	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38
	28 діб	-	НЗ*	Менше 10 (менше 1)	Більше 4.38

Примітка. \* – не спостерігається збільшення числа мікроорганізмів у порівнянні з кількістю життєздатних мікроорганізмів у попередній контрольній точці.

Виходячи з таблиць бачимо, що наявність в ОР консервантів ініціювала швидку загибель бактерій і грибів в досліджених зразках. Отримані результати показують, що ефективність антимікробної консервуючої дії кислоти сорбінової в концентрації 0.1% (таблиця 5.7) відповідає критеріям прийнятності згідно ДФУ 2.0 5.1.3 та її ефективність є більш вираженою до дріжджових та пліснявих штамів грибів. Дослідження ефективності 0.1% калію сорбату (таблиця 5.8) показали відповідність отриманих результатів критеріям прийнятності згідно ДФУ, але повна загибель мікроорганізмів спостерігалась в останній контрольній точці. Дослідження 0.15% калію сорбату (таблиця 5.9) вказують на відповідність критеріям прийнятності для ОР згідно ДФУ і забезпечує більш інтенсивну загибель тест штамів бактерій та грибів в досліджуваному оральному розчині.

Таким чином, найкращу консервуючу активність проявив калію сорбат в концентрації 0.15%. Тому саме він був включений до складу ОР «Магліцимет» для захисту ЛЗ від мікробного забруднення в процесі виробництва, зберігання та використання. В результаті проведених експериментальних досліджень нами запропонований наступний склад ОР «Магліцимет», який наведено в таблиці 5.10.

*Таблиця 5.10*

**Компонентний склад орального розчину «Магліцимет» на 10 мл  
(разова доза)**

Інгредієнти	Кількість, г	Функціональне призначення
Магнію аспарагінат	0.8313	Діюча речовина
Магнію глутамінат	0.3911	Діюча речовина
Гліцин	0.1000	Діюча речовина
Метилкобаламін	0.0250 мг	Діюча речовина
Натрію метабісульфіт	0.0150	Антиоксидант
Натрію сахаринат	0.0100	Підсолоджувач
Калію сорбат	0.0150	Консервант
Ароматизатор «вишня»	0.0600	Ароматизатор
Вода очищена	До 10 мл	Розчинник



### 5.3 Розробка і стандартизація технології одержання комбінованих оральних розчинів на основі солей магнію

Стандартизація технології отримання ЛЗ є основним гарантом високої якості в подальшому при масштабному серійному виробництві. Метою стандартизації технології є вибір таких параметрів приготування ОР, які дозволять отримати в подальшому стабільні протягом терміну зберігання, ефективні та безпечні ЛП. Стабільність препарату характеризується незмінністю (або зміною в допустимих межах) основних показників якості, передбачених документацією: органолептичних характеристик, відносної густини, рН, кількісного вмісту, мікробіологічної чистоти.

#### 5.3.1 Визначення технології приготування розчинів

##### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

В попередніх розділах дисертації нами були визначені оптимальні температурні та часові режими одержання  $Mg(L-ЛАК)_2$ , отриманий другий АФІ –  $Mg(L-ПД)_2$  у вигляді концентрату, обґрунтована та розрахована кількість АФІ, обрані ДР, розглянуті їх фізико-хімічні властивості та можливі фактори нестабільності. Метою подальших досліджень був вибір режиму приготування та введення усіх компонентів в ОР.

Нами встановлено, що оптимальними режимами утворення  $Mg(L-ЛАК)_2$  є завантаження вхідних речовин, а саме  $MgO$  та  $L-МК$  при температурі 60-70°C, з подальшим нагріванням реакційної суміші до 100°C протягом 15-20 хвилин. Виходячи з цього, нами пропонується наступна технологія отримання ОР. У реактор для приготування розчину заливають ВО при температурі 60-70°C і поступово додають при перемішуванні розраховану кількість  $L-МК$ , потім  $MgO$ , нагрівають до 95-100°C і витримують 15-20 хвилин, контролюють рН, який становить 6.5-6.7. Далі охолоджують і при  $60\pm 2^\circ C$  додають розраховану кількість концентрату  $Mg(L-ПД)_2$  при перемішуванні,

витримують 5-10 хвилин, контролюють рН, який становить: 6.0-6.2. Розчин охолоджують до 30-40 °С і додають при перемішуванні розраховану кількість натрію метабісульфіту, потім піридоксину гідрохлориду, натрію сахаринату, ароматизаторів «вишня» і «карамель», перемішують і витримують 5-10 хвилин. Доводять об'єм до необхідного ВО, перемішують протягом 10-15 хвилин [171]. Результати досліджень представлені в таблиці 5.11.

Таблиця 5.11

**Обрані параметри приготування і порядок введення компонентів в оральний розчин «Маг-М6693»**

Компонентний склад розчину г/1000 мл	Режим приготування		
	Температура, °С	Час перемішування, хв	Швидкість перемішування, об/хв
L-МК – 16.5517 MgO – 3.7016	65-70 95-100	15-20	100-150
L-МК – 16.5517 MgO – 3.7016 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 500 мл	60	5-10	100-150
L-МК – 16.5517 MgO – 3.7016 Mg(L-ПД) <sub>2</sub> – 500 мл Натрію метабісульфіт – 1.5000 Піридоксину г/х – 1.0000 Натрію сахаринат – 1.5000 Ароматизатори «вишня» – 4.0000 «карамель» – 2.0000 ВО до 1000 мл	30-40	5-10	100-130

На стадії приготування ОР після фільтрації проводили постадійний контроль кожної серії за наступними показниками: рН, кольоровість, відносна густина, кількісний вміст магнію і піридоксину гідрохлориду. Дані представлені в таблиці 5.12.

Таблиця 5.12

### Основні показники якості орального розчину «Маг-М6693»

Показники (проект МКЯ)	Номер серії		
	1	2	3
рН (ДФУ/ЄФ, 2.2.3) (5.5-6.5)	5.95	5.96	5.95
Кольоровість (візуально) світло коричневий	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Відносна густина (ДФУ/ЄФ, 2.2.5) 1.050- 1.070	1.057	1.057	1.055
Кількісний вміст:			
Піридоксину гідрохлорид (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 0.95-1.05 мг/мл	0.982	0.979	0.983
Магній (ДФУ/ЄФ, 2.5.11): 9.5-10.5 мг/мл	10.13	10.05	10.01

Примітка. Кількість вимірів  $n=5$ , зазначені довірчі інтервали для  $P=95\%$ .

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

В попередніх розділах дисертації нами були визначені оптимальні температурні та часові режими отримання солей  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$  у водному середовищі, обрані ДР, обґрунтований кількісний вміст усіх інгредієнтів, розглянуті їх фізико-хімічні властивості та можливі фактори нестабільності. Метою подальших досліджень був вибір режиму приготування та введення усіх компонентів в ОР.

Нами встановлено, що магнієві солі аспарагінової та глютамінової кислот отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину з вихідних інгредієнтів, а саме з  $MgO$  та відповідної АК при перемішуванні і температурі  $95-100^\circ C$  протягом 10-15 хвилин. Виходячи з цього, нами пропонується наступна технологія отримання ОР. У реактор для приготування розчину заливають ВО і, при температурі  $75\pm 5^\circ C$ , додають при перемішуванні розраховану кількість L-АСП, потім  $MgO$ , і поступово нагрівають розчин до

95±5 °С. Витримують при цій температурі протягом 10-15 хвилин, потім завантажують розраховану кількість L-ГЛУ і MgO. Перемішують протягом 10-15 хвилин при температурі 95±5 °С. Контролюють рН розчину, який повинен бути в межах 5.3±0.3. Розчин охолоджують до 30±5 °С і додають при перемішуванні розраховану кількість натрію метабісульфіту, ГЛІ, перемішують 10-15 хвилин. Додають при перемішуванні метилкобаламін, натрію сахаринат, охолоджують до 25±5 °С і додають калію сорбат, ароматизатор «вишня», витримують 5-10 хвилин. Далі розчин доводять ВО до необхідного об'єму, перемішують протягом 10-15 хвилин. Важливим аспектом технології є забезпечення захисту ємності для приготування розчину від дії світла [172, 173]. Результати досліджень представлені в таблиці 5.13.

Таблиця 5.13

**Обрані параметри приготування і порядок введення компонентів в  
оральний розчин «Магліцимет»**

Компонентний склад розчину г/1000 мл	Режим приготування		
	Температура, °С	Час перемішу- вання, хв	Швидкість перемішу- вання, об/хв
1	2	3	4
L-АСП – 76.7092 MgO – 11.6130	65-70	10-15	100-150
	90-95		
L-АСП – 76.7092 MgO – 11.6130 L-ГЛУ – 36.3575 MgO – 4.9803	95-100	10-15	100-150

Продовж. табл. 5.13

1	2	3	4
L-АСП – 76.7092 MgO – 11.6130 L-ГЛУ – 36.3575 MgO – 4.9803 Натрію метабісульфіт – 1.5000 ГЛІ – 10.0000 Метилкобаламін – 0.0025 Натрію сахаринат – 1.0000	30-35	10-15	100-130
L-АСП – 76.7092 MgO – 11.6130 L-ГЛУ – 36.3575 MgO – 4.9803 Натрію метабісульфіт – 1.5000 ГЛІ – 10.0000 Метилкобаламін – 0.0025 Натрію сахаринат – 1.0000 Калію сорбат – 1.5000 Ароматизатор «вишня» – 6.0000 ВО до 1000 мл	25-30	5-10	100-130

На стадії приготування ОР після фільтрації проводили постадійний контроль кожної серії за наступними показниками: рН, кольоровість, відносна густина, кількісний вміст ГЛІ, аспарагінової та глютамінової кислот, метилкобаламіну, магнію, калію сорбату. Дані представлені в таблиці 5.14.

Таблиця 5.14

### Основні показники якості орального розчину «Магліцимет»

Показники (проект МКЯ)	Номер серії		
	1	2	3
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3): (5.0-6.0)	5.38	5.42	5.44
Кольоровість (візуально) (світло-рожевий)	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Відносна густина (ДФУ/ ЄФ, 2.2.5): 1.060-1.080	1.073	1.074	1.074

Продовж. табл. 5.14

1	2	3	4
Кількісний вміст:			
Магній: (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11): 9.5-10.5 мг/мл	10.02	10.20	10.15
Гліцин (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 9.50-10.50 мг/мл	9.835	9.840	9.843
Аспарагінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 72.9-80.6 мг/мл	76.60	76.55	76.70
Глутамінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 34.5-38.2 мг/мл	36.44	36.50	36.47
Метилкобаламін (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 0.00225-0.00275 мг/мл	0.00253	0.00254	0.00258
Калію сорбат (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 1.4-1.6 мг/мл	1.47	1.48	1.47

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

### 5.3.2 Вибір оптимального фільтруючого матеріалу

На будь-якій технологічній стадії виробництва є вірогідність потрапляння небажаних механічних домішок до ЛП. Вони можуть бути присутні у вихідних речовинах, розчиннику, повітрі, технологічному обладнанні тощо. Для запобігання їх наявності у готовому ЛЗ здійснюють процес фільтрації перед поміщенням препарату у первинне пакування. З цією метою застосовують різні фільтруючі матеріали, сумісність з розчином та ефективність яких підтверджують відповідними дослідженнями. Враховують також розмір пор матеріалу, необхідний для повного очищення від можливих механічних забруднень.

Нами були проведені дослідження по вибору фільтруючих матеріалів для ОР «Маг-М6693» і «Магліцимет». Мембрани мали розмір пор 1.0 мкм. Такий розмір є достатнім для очистки даної лікарської форми. Вивчали мембранні фільтри з таких матеріалів:

1. капрону (типу МІФІЛ, Білорусь);
2. нейлону (типу "Ultipor N 66", фірми "Палл", Німеччина);
3. поліефірсульфону (типу "Веврог", фірми "Домнік Хантер", Англія).

Їх придатність та ефективність визначали за методикою приведеною в розділі 2. Були приготовлені зразки ОР «Маг-М6693» і «Магліцимет», в кожен з яких поміщали один з видів фільтруючих мембран. При проведенні цих досліджень контролювали показники якості розчинів після контакту з наведеними вище фільтруючими матеріалами. Результати приведені в таблицях 5.15 та 5.16.

Таблиця 5.15

**Вплив різних фільтруючих матеріалів на показники якості  
орального розчину «Маг-М6693»**

Показник	Тривалість, доба	Фільтруючий матеріал		
		капрон	нейлон 66	поліефір- сульфон
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3) (5.5-6.5)	1	5.93	5.93	5.93
	2	5.94	5.94	5.93
	3	5.94	5.95	5.94
Зовнішній вигляд (візуально) (прозора рідина світло- коричневого кольору)	1	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий
	2	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий
	3	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий	Прозорий, світло коричневий
Механічні включення (частки фільтру, що відшарувалися)	1	відсутні	відсутні	відсутні
	2	відсутні	відсутні	відсутні
	3	відсутні	відсутні	відсутні
Кількісний вміст:				
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11) (9.5-10.5 мг/мл)	1	10.15	10.16	10.16
	2	10.18	10.17	10.18
	3	10.18	10.19	10.18
Піридоксину гідрохлорид (ДФУ/ЄФ, 2.2.29) (0.95-1.05 мг/мл)	1	0.989	0.989	0.988
	2	0.991	0.991	0.991
	3	0.992	0.992	0.993

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

Таблиця 5.16

**Вплив різних фільтруючих матеріалів на показники якості  
орального розчину «Магліцимет»**

Показник	Тривалість, доба	Фільтруючий матеріал		
		капрон	нейлон 66	поліефір- сульфон
1	2	3	4	5
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3) (5.0-6.0)	1	5.63	5.63	5.63
	2	5.64	5.64	5.63
	3	5.64	5,65	5,64
Зовнішній вигляд (візуально) (прозора рідина світло-коричневого кольору)	1	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий
	2	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий
	3	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий	Прозорий, світло рожевий
Механічні включення (частки фільтру, що відшарувалися)	1	відсутні	відсутні	відсутні
	2	відсутні	відсутні	відсутні
	3	відсутні	відсутні	відсутні
Кількісний вміст:				
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11) (9.5-10.5 мг/мл)	1	10.15	10.16	10.15
	2	10.19	10.18	10.18
	3	10.17	10.20	10.20
Аспарагінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29) (72.9-80.6 мг/мл)	1	76.35	76.50	76.60
	2	76.30	76.50	76.70
	3	76.30	76.55	76.65
Глутамінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29) (34.5-38.2 мг/мл)	1	36.70	36.45	36.50
	2	36.72	36.46	36.55
	3	36.70	36.43	36.50
Гліцин (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29) (9.50-10.50 мг/мл)	1	9.882	9.882	9.883
	2	9.881	9.883	9.884
	3	9.882	9.883	9.883



Продовж. табл. 5.16

1	2	3	4	5
Метилкобаламін (ДФУ/ЄФ, 2.2.29) (0.00225- 0.00275 мг/мл)	1	0.00249	0.00249	0.00250
	2	0.00250	0.00250	0.00251
	3	0.00251	0.00252	0.00252
Калію сорбат (ДФУ/ЄФ, 2.2.29) (1.4-1.6 мг/мл)	1	1.44	1.50	1.47
	2	1.48	1.49	1.47
	3	1.48	1.49	1.47

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

Таким чином беручи до уваги результати проведених досліджень, при контакті ОР з фільтруючими матеріалами з капрону, нейлону та полієфірсульфону погіршення якості препарату не спостерігалось. Це дозволило рекомендувати фільтруючі мембрани з капрону, нейлону та полієфірсульфону для фільтрації обох ОР на основі солей магнію. Крім того, матеріал цих типів фільтрів за робочим діапазоном рН відповідає досліджуваному ЛП.

### 5.3.3 Вибір режиму стерилізації орального розчину «Маг-М6693»

В ході фармацевтичної розробки нами передбачалося, що первинним пакуванням для ОР «Маг-М6693» слугуватимуть однодозові ампули. Для забезпечення мікробіологічної чистоти препарату, необхідною технологічною стадією є кінцева стерилізація ОР в первинному пакуванні. Вибраний режим стерилізації має бути обґрунтованим на етапі фармацевтичної розробки згідно Настанови 42.3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка».

Як рекомендує ДФУ, переважним методом стерилізації для рідких ЛЗ є кінцева стерилізація насиченою парою під тиском. Цей процес проводять при температурі 121 °С протягом 15 хвилин. При необхідності, ДФУ допускає можливість використання інших комбінацій температури та часу. Але якщо використовується метод відмінний від описаного в ДФУ, то слід проводити

додаткові дослідження і надати обґрунтування щодо доцільності його використання [174].

Ми проводили дослідження по вибору режимів стерилізації ОР поміщеного в ампули зі скла типу ПП-10В та в ампули з поліпропілену марок «Morlen EP2S12B» та Purell HP 371P. Для ОР, який дозували в ампули зі скла був обраний режим стерилізації згідно ДФУ – насиченою парою під тиском при 121 °С протягом 15 хвилин. Для двох інших випадків, даний режим є непридатним через термолабільність цих видів пакування при температурі близько 120 °С [175, 176]. Тому для ОР в полімерних ампулах з нами був обраний режим стерилізації текучою парою при 100 °С протягом 30 хвилин.

Придатність способів стерилізації визначали за фізико-хімічними показниками: кольоровість, прозорість, рН розчину, кількісний вміст магнію, піридоксину гідрохлориду та мікробіологічними характеристиками. Дані представлені в таблицях 5.17 та 5.18.

Таблиця 5.17

**Дослідження придатності режиму стерилізації орального розчину  
«Маг-М6693» в ампулах зі скла по 10 мл**

Показники	Насичена пара під тиском, 121 °С, 15 хвилин ампули зі скла марки УСП-1	
	1	2
Зовнішній вигляд (візуально): прозора рідина коричневого кольору		
до	Відповідає	
після	Відповідає	
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3):5.5-6.5		
до	6.01	
після	5.98	
Кількісний вміст:		
Піридоксину гідрохлорид (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 0.95-1.05 мг/мл		
до	0.98	
після	0.97	

Продовж. табл. 5.17

1	2
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11): 9.5-10.5 мг/мл	
до	10.10
після	10.12
Мікробіологічна чистота (ДФУ/ЄФ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13)	
Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) (не більше 10 <sup>2</sup> )	
після стерилізації	Відповідає
24 міс.	Відповідає
Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) (не більше 10 <sup>1</sup> )	
після стерилізації	Відповідає
24 міс.	Відповідає
Escherichia coli (відсутність)	
після стерилізації	Відповідає
24 міс.	Відповідає

Примітка. Кількість вимірів n=5, зазначені довірчі інтервали для P=95%.

Таблиця 5.18

**Дослідження придатності режиму стерилізації орального розчину  
«Маг-М6693» в полімерних ампулах по 10 мл**

Показники	Текуча пара, 100 °С, 30 хвилин	
	ампули з поліпропілену марки Morlen EP 2S 12	ампули з поліпропілену марки Purell HP 371P
1	2	3
Зовнішній вигляд (візуально): прозора рідина коричневого кольору		
до	Відповідає	Відповідає
після	Відповідає	Відповідає
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3): 5.5-6.5		
до	5.95	5.90
після	5.97	5.93
Кількісний вміст:		
Піридоксину гідрохлорид (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 0.95-1.05 мг/мл		
до	0.99	0.99
після	0.98	0.98
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11): 9.5-10.5 мг/мл		
до	10.05	10.15
після	10.00	10.17

Продовж. табл. 5.18

1	2	3
Мікробіологічна чистота (ДФУ/ЄФ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13)		
Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) (не більше $10^2$ )		
після стерилізації	Відповідає	Відповідає
24 міс.	Відповідає	Відповідає
Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) (не більше $10^1$ )		
після стерилізації	Відповідає	Відповідає
24 міс.	Відповідає	Відповідає
Escherichia coli (відсутність)		
після стерилізації	Відповідає	Відповідає
24 міс.	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірів  $n=5$ , зазначені довірчі інтервали для  $P=95\%$ .

Результати проведених досліджень свідчать про придатність обраних режимів кінцевої стерилізації для ОР «Маг-М6693» в різних видах первинного пакування. Для розчину в ампулах зі скла рекомендований режим згідно ДФУ – насиченою парою під тиском при  $121\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин, для розчину в ампулах з поліпропілену – текучою парою при  $100\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин [177].

#### 5.3.4 Дослідження по вибору первинного пакування

Важливим аспектом при створенні ЛЗ є вибір відповідного первинного пакування з урахуванням фізико-хімічних властивостей комбінації АФІ і ДР в обраній лікарській формі. Його вибір повинен бути підтверджений в процесі наукових досліджень для кожного конкретного ЛЗ, так як жоден з видів матеріалів не є універсальним і індиферентним до всіх речовин і розчинників. При визначенні пакування та закупорювальних засобів досліджували доступні на ринку України, зареєстровані в МОЗ і дозволені до застосування.

##### *Оральний розчин «Маг-М6693»*

Для ОР «Маг-М6693» вивчали наступні види первинного пакування: ампули місткістю 10 мл типу ІІІ-10В зі скла марки УСП-1 за ТУ У 00480945-

005-96, ампули полімерні із поліпропілену марки "Morlen EP 2S 12 B" виробництва фірми "Montell Polyolefins" (Бельгія) за ТУ У 24.4-05761614.054-2002 та марки Purell HP 371P підприємства ТОВ «Юрія-Фарм», відповідно до вимог ЄФ.

Для визначення придатності досліджуваних видів первинного пакування визначали основні показники якості ОР, поміщеного в різні ампули, згідно проекту МКЯ після 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 місяців зберігання. Основні результати представлені в таблиці 5.19.

Таблиця 5.19

**Дослідження стабільності орального розчину «Маг-М6693» в різному  
виді первинного пакування**

Показники МКЯ	Ампули по 10 мл		
	Скло УСП-1	Поліпропілен Morlen EP2S12	Поліпропілен Purell HP 371P
1	2	3	4
Зовнішній вигляд (візуально): прозора рідина коричневого кольору			
Початкові дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
6 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
12 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
24 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3):5.5-6.5			
Початкові дані	5.95	5.95	5.95
6 місяців	5.98	5.97	5.98
12 місяців	5.98	5.96	5.98
24 місяців	5.98	5.96	5.97
Відносна густина (ДФУ/ ЄФ, 2.2.5): 1.050-1.070			
Початкові дані	1.059	1.061	1.060
6 місяців	1.059	1.060	1.060
12 місяців	1.060	1.061	1.060
24 місяців	1.060	1.061	1.061
Кількісний вміст:			
Піридоксину гідрохлорид (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 0.90-1.10 мг/мл			
Початкові дані	0.981	0.979	0.980
6 місяців	0.981	0.978	0.980
12 місяців	0.983	0.979	0.979
24 місяців	0.982	0.978	0.978
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11): 9.00-11.00 мг/мл			
Початкові дані	10.40	10.37	10.30

Продовж. табл. 5.19

6 місяців	10.41	10.36	10.30
12 місяців	10.42	10.36	10.29
24 місяців	10.44	10.36	10.29
Мікробіологічна чистота (ГФУ/ЄФ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13): загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше $10^2$ КУО/мл; загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – не більше $10^1$ КУО/мл; не допускається наявність бактерій <i>Escherichia coli</i> в 1 мл			
Початкові дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
6 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
12 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
24 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірів  $n=5$ , зазначені довірчі інтервали для  $P=95\%$ .

Встановлено, що ОР «Маг-М6693» у всіх видах ампул не змінював критично показники якості після зберігання і отримані результати по зовнішньому вигляду розчину, рН, відносній густині, кількісному вмісту АФІ не виходили за межі проєкту МКЯ. В результаті чого можливо рекомендувати всі види досліджених упаковок.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Як передбачалося нами, ОР «Магліцимет» є багатодозовою рідкою лікарською формою для внутрішнього застосування. Тому, на даному етапі нами були досліджені багатодозові контейнери, а саме флакони по 100 мл з наступних матеріалів і типів: помаранчевого скла типу ФВ 100-20-ОС за ТУ У 26.1-00480810-004:2011 (виробник ПАТ «Мар'янівський склозавод, Житомирська область, Україна), з пластмасовими кришками типу 1.1-20, які нагвинчуються (суміш поліетиленів високого і низького тиску); флакони полімерні: типу ФП-100 за ТУ У 25.2-34014330-001:2008 (виробник «АСС-ХАРКІВПЛАСТ», Харків, Україна), в комплекті з кришками із контролем першого відкриття (вироблені з поліетилену високого тиску) і типу ФВП-100 за ТУ У 26.1-19046619-007:2007 («ЕЛПС», Білгород-Дністровський, Україна), в комплекті з кришкою, яка забезпечує герметичність і контроль першого відкриття. До кожного флакону передбачається стакан дозуючий по 10 мл типу СД 20 за ТУ У 22.2.-30518985-004:2012 (ТОВ Фарммаш, Київ, Україна).

Для визначення придатності досліджуваних видів первинного пакування визначали основні показники якості ОР у флаконах згідно проєкту МКЯ після 3, 6, 9, 12, 18, 24, 27 місяців зберігання. Основні результати представлені в таблиці 5.20.

Таблиця 5.20

**Дослідження стабільності орального розчину «Магліцимет» в різному  
виді первинного пакування**

Показники МКЯ	Флакони по 100 мл		
	Помаранчевого скла типу ФВ 100-20-ОС	ПЕТ типу ФП-100	ПЕТ типу ФВП-100
1	2	3	4
Зовнішній вигляд (візуально): прозора рідина світло-рожевого кольору			
Початкові дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
6 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
12 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
24 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
рН (ДФУ/ ЄФ, 2.2.3): 5.0-6.0			
Початкові дані	5.38	5.38	5.38
6 місяців	5.40	5.40	5.42
12 місяців	5.42	5.42	5.44
24 місяців	5.43	5.42	5.44
Відносна густина (ДФУ/ ЄФ, 2.2.5): 1.060-1.080			
Початкові дані	1.073	1.074	1.074
6 місяців	1.074	1.074	1.075
12 місяців	1.075	1.074	1.074
24 місяців	1.074	1.074	1.075
Кількісний вміст:			
Магній (ДФУ/ ЄФ, 2.5.11): 9.00-11.00 мг/мл			
Початкові дані	10.59	10.58	10.59
6 місяців	10.58	10.60	10.58
12 місяців	10.59	10.58	10.60
24 місяців	10.57	10.58	10.60
Гліцин (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 9.0-11.0 мг/мл			
Початкові дані	9.838	9.840	9.848
6 місяців	9.835	9.836	9.836
12 місяців	9.833	9.834	9.833
24 місяців	9.832	9.831	9.832
Аспарагінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 69.0-84.4 мг/мл			
Початкові дані	76.82	77.00	76.34
6 місяців	76.76	77.00	76.28

Продовж. табл. 5.20

1	2	3	4
12 місяців	76.70	76.93	76.28
24 місяців	76.70	76.90	76.24
Глутамінова кислота (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 32.7-39.9 мг/мл			
Початкові дані	37.11	36.87	36.60
6 місяців	37.10	36.81	36.60
12 місяців	37.05	36.76	36.55
24 місяців	37.03	36.75	36.55
Метилкобаламін (ДФУ/ ЄФ, 2.2.29): 0.00225-0.00275 мг/мл			
Початкові дані	0.00253	0.00254	0.00254
6 місяців	0.00253	0.00254	0.00253
12 місяців	0.00251	0.00252	0.00252
24 місяців	0.00250	0.00250	0.00250
Калію сорбат (ДФУ/ЄФ, 2.2.29): 1.3-1.7 мг/мл			
Початкові дані	1.44	1.47	1.47
6 місяців	1.40	1.46	1.45
12 місяців	1.41	1.42	1.45
24 місяців	1.40	1.40	1.40
Мікробіологічна чистота (ГФУ/ЄФ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13): загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше $10^2$ КУО/мл; загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – не більше $10^1$ КУО/мл; не допускається наявність бактерій <i>Escherichia coli</i> в 1 мл			
Початкові дані	Відповідає	Відповідає	Відповідає
6 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
12 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає
24 місяців	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Примітка. Кількість вимірів  $n=5$ , зазначені довірчі інтервали для  $P=95\%$ .

Встановлено, що ОР «Магліцимет» у всіх видах флаконів не змінював критично показники якості після зберігання і отримані результати по зовнішньому вигляду розчину, рН, відносній густоті, кількісному вмісту АФІ, мікробіологічній чистоті не виходили за межі проекту МКЯ. В результаті чого можливо рекомендувати всі види дослідженого первинного пакування [167, 178].

5.4 Технологічний процес одержання оральних розчинів на основі солей магнію

*Технологічний процес одержання орального розчину «Маг-М6693»*



Приготування ОР «Маг-М6693» в ампулах зі скла по 10 мл здійснюють в реакторі з нержавіючої сталі, який забезпечений якірною мішалкою та паровою сорочкою для підігріву і охолодження вмісту реактора. В реактор завантажують ВО із системи водопідготовки при температурі  $80\pm 5^{\circ}\text{C}$ , охолоджують до  $60-70^{\circ}\text{C}$ . Вихідні інгредієнти зважують на вагах. Послідовно завантажують L-МК і перемішують протягом 5-10 хвилин, поступово завантажують розраховану кількість MgO. Нагрівають розчин в реакторі до  $100^{\circ}\text{C}$ . Витримують при цій температурі протягом 15-20 хвилин. Контролюють рН, який повинен складати 6.5-6.7. Потім розчин охолоджують до температури  $60\pm 2^{\circ}\text{C}$  і завантажують розраховану кількість концентрату  $\text{Mg}(\text{L-ПД})_2$ , перемішують 5-10 хвилин. Контролюють рН розчину, який повинен бути в межах 6.0-6.2. Розчин охолоджують до  $30-40^{\circ}\text{C}$  і додають при перемішуванні розраховану кількість натрію метабісульфіту, піридоксину гідрохлориду, натрію сахаринату, ароматизатори «вишня», «карамель» і перемішують 10-15 хвилин. Далі розчин доводять ВО до необхідного об'єму, перемішують протягом 10-15 хвилин.

Одержаний розчин після проведення проміжного контролю передають за допомогою насоса на систему фільтрації на фільтр. Для фільтрації використовують мембрани з діаметром пор 1.0 мкм.

Далі розчин зі збірника фільтрованого розчину під тиском стислого повітря надходить на стадію наповнення ампул.

Наповнення скляних ампул розчином і їх запаювання здійснюють на автоматі для наповнення і запаювання шприцевих ампул. В процесі виробництва розчинів миття скляних ампул проводять на установці для шприцевого миття ампул ВО, яку подають через систему фільтрації за допомогою насоса. Ампули споліскують фільтрованою ВО. Сушку і стерилізацію ампул проводять у стерилізаційному тунелі.

Далі ампули надходять на утримувачі ампул у вузол наповнення, де після наповнення розчином запаюються. Проводять контроль якості запаювання. Далі ампули поступають в стерилізатор паровий на стерилізацію

протягом 15 хв., при температурі 121°C, тиску 0.11 МПа. Відбирають ампули для контролю за показником: мікробіологічна чистота (згідно з ДФУ).

Наповнення полімерних ампул розчином здійснюють за допомогою технології BFS (Blow-Fill-Seal) – «видування-наповнення-герметизація». Кожен процес BFS починається з екструдуювання стерильного полімерного рукава. Формовка ампул проходить при температурі зон обігріву 180-200 °С. По спеціальному патрубку подають стерильне стиснене повітря під тиском 0.5-0.8 МПа. Частина рукава відрізається ножом і потрапляє у прес-форму, охолоджену холодною водою до 6 °С, і за допомогою вакууму відбувається формування корпусу ампул. Через форсунки в контейнер надходить точно відміряна кількість приготованого ОР. Після підйому форсунки верхня частина форми змикається і за допомогою вакууму формує верхню частину контейнера потрібної форми. Полімерні ампули з розчином поступають в установку касети, а потім їх направляють в стерилізатор паровий на стерилізацію протягом 30 хвилин, при температурі 100°C, тиску 0.11 МПа. Відбирають ампули для контролю за показником: мікробіологічна чистота (згідно з ДФУ).

Далі ампули з розчином передають для етикетування на автомат етикетувальний, де на ампулу наклеюється етикетка, яка виготовлена друкарським способом. Маркування на етикетці ампули проводиться суворо по серіях відповідно до оригінал-макету, вказаного в МКЯ на препарат. Номер серії і термін придатності на етикетку наносять на штампувальному автоматі. Ампули разом з інструкцією для медичного застосування вкладають в коробку на столі.

На столі проводять групове пакування продукту та відбір проби на відповідність готового продукту вимогам МКЯ за всіма показниками. Після отримання позитивних результатів аналізу продукцію направляють на склад.

Результати аналізу розробленого ЛП відповідають вимогам МКЯ, що підтверджує його стабільність протягом регламентованого терміну зберігання.

Проведені випробування технології препарату в заводських умовах підтвердили правильність вибору технологічних параметрів виробництва лікарського засобу. Технологічна схема виробництва ЛЗ «Маг-М6693» для орального застосування в ампулах зі скла приведена на рис. 5.2, в ампулах із полімерних матеріалів за допомогою BFS (Blow-Fill-Seal) – «видування-наповнення-герметизація» приведена на рис. 5.3.

*Технологічний процес одержання орального розчину «Магліцимет»*

Приготування ОР «Магліцимет» у флаконах по 100 мл здійснюють в реакторі з нержавіючої сталі, який забезпечений якірною мішалкою та паровою сорочкою для підігріву і охолодження вмісту реактора. В реактор завантажують ВО із системи водопідготовки при температурі  $80 \pm 5^\circ\text{C}$ . Вихідні інгредієнти зважують на вагах. Послідовно завантажують L-АСП і перемішують протягом 5-10 хвилин, поступово завантажують розраховану кількість MgO. Нагрівають розчин в реакторі до  $100^\circ\text{C}$ . Витримують при цій температурі протягом 10-15 хвилин. Потім послідовно завантажують розраховану кількість L-ГЛУ і MgO, перемішують 10-15 хвилин. Контролюють рН розчину, який повинен бути в межах  $5.3 \pm 0.3$ . Розчин охолоджують до  $30 \pm 5^\circ\text{C}$  і додають при перемішуванні розраховану кількість натрію метабісульфіту, ГЛІ, перемішують 10-15 хвилин. Додають при перемішуванні метилкобаламін, натрію сахаринат, охолоджують до  $25 \pm 5^\circ\text{C}$  і додають калію сорбат, ароматизатор «вишня», витримують 5-10 хвилин. Далі розчин доводять ВО до необхідного об'єму, перемішують протягом 10-15 хвилин.

Отриманий розчин після проведення проміжного контролю передають за допомогою насоса на систему фільтрації на фільтр. Для фільтрації використовують мембрани з діаметром пор 1.0 мкм. Фільтрований розчин з фільтру надходить до дозуючого напівавтомату.

Підготовку таро-закупорювальних засобів здійснюють на машині для миття флаконів. Сушку флаконів здійснюють в шафі сушильній.

Наповнення підготовлених флаконів фільтрованим розчином здійснюють на машині для наповнення. Після заповнення флакону розчином і витіснення повітря перевіряють дозу наповнення (100 мл) об'ємним методом за допомогою каліброваного циліндра. Потім наповнені флакони поступають на машину для закупорювання кришками.

Далі флакони з розчином передають для етикетування на автомат етикетувальний, де на флакон наклеюється етикетка, яка виготовлена друкарським способом. Маркування на етикетці флакона проводиться суворо по серіях відповідно до оригінал-макету, вказаного в МКЯ на препарат. Номер серії і термін придатності на етикетку наносять на штампувальному автоматі. Кожен флакон разом з інструкцією для медичного застосування вкладають в коробку на столі.

На столі проводять групове пакування продукту та відбір проби на відповідність готового продукту вимогам МКЯ за всіма показниками. Після отримання позитивних результатів аналізу продукцію направляють на склад.

Результати аналізу розробленого препарату відповідають вимогам МКЯ, що підтверджує його стабільність протягом регламентованого терміну зберігання. Склад лікарського засобу захищений патентом України на корисну модель [179].

Проведені випробування технології препарату в заводських умовах підтвердили правильність вибору технологічних параметрів виробництва лікарського засобу. Технологічна схема виробництва ЛЗ «Магліцимет» для орального застосування у флаконах приведена на рис 5.4.

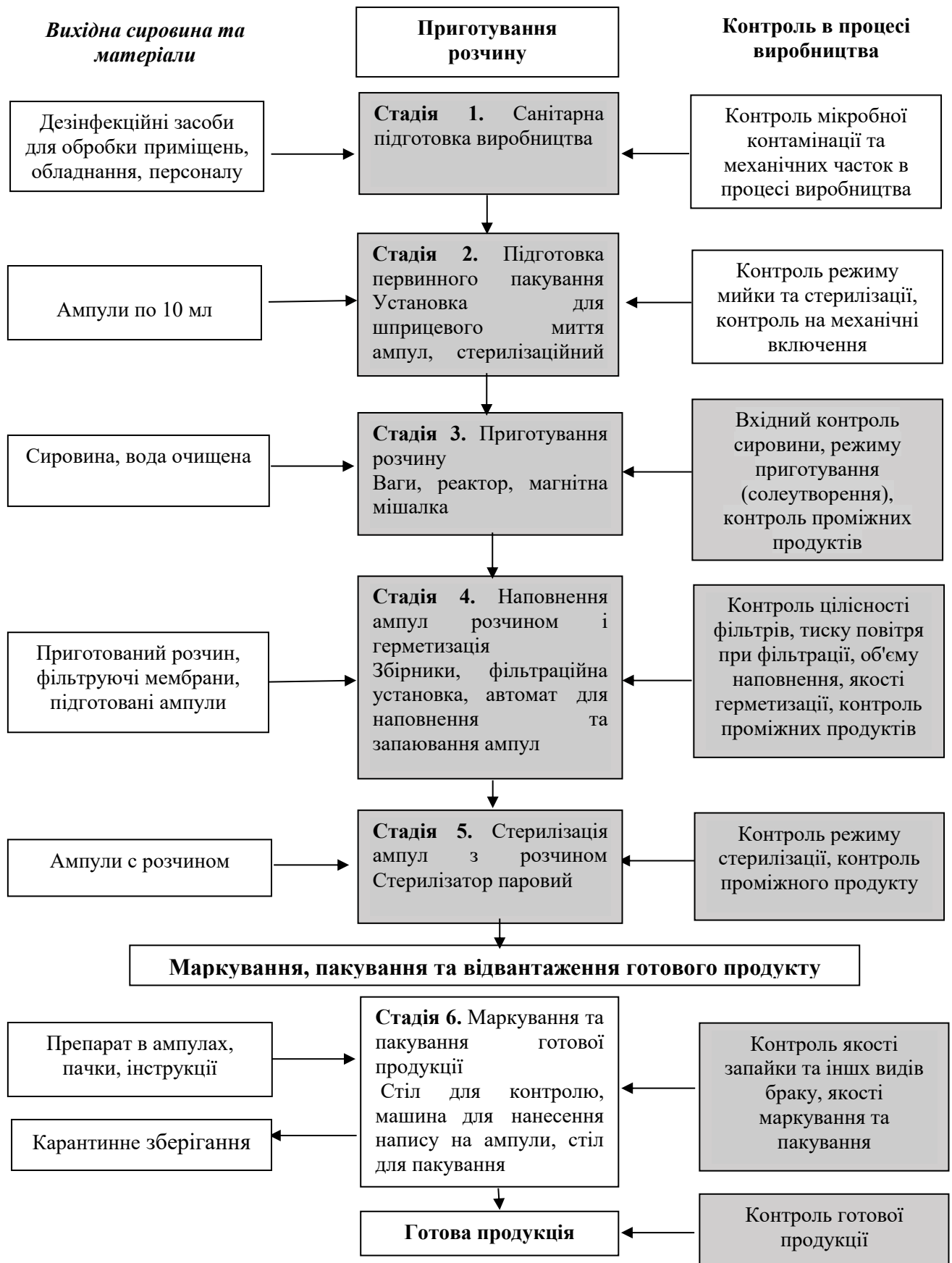


Рис. 5.2 Схема технологічного процесу виробництва орального розчину «Маг-М6693» в ампулах зі скла

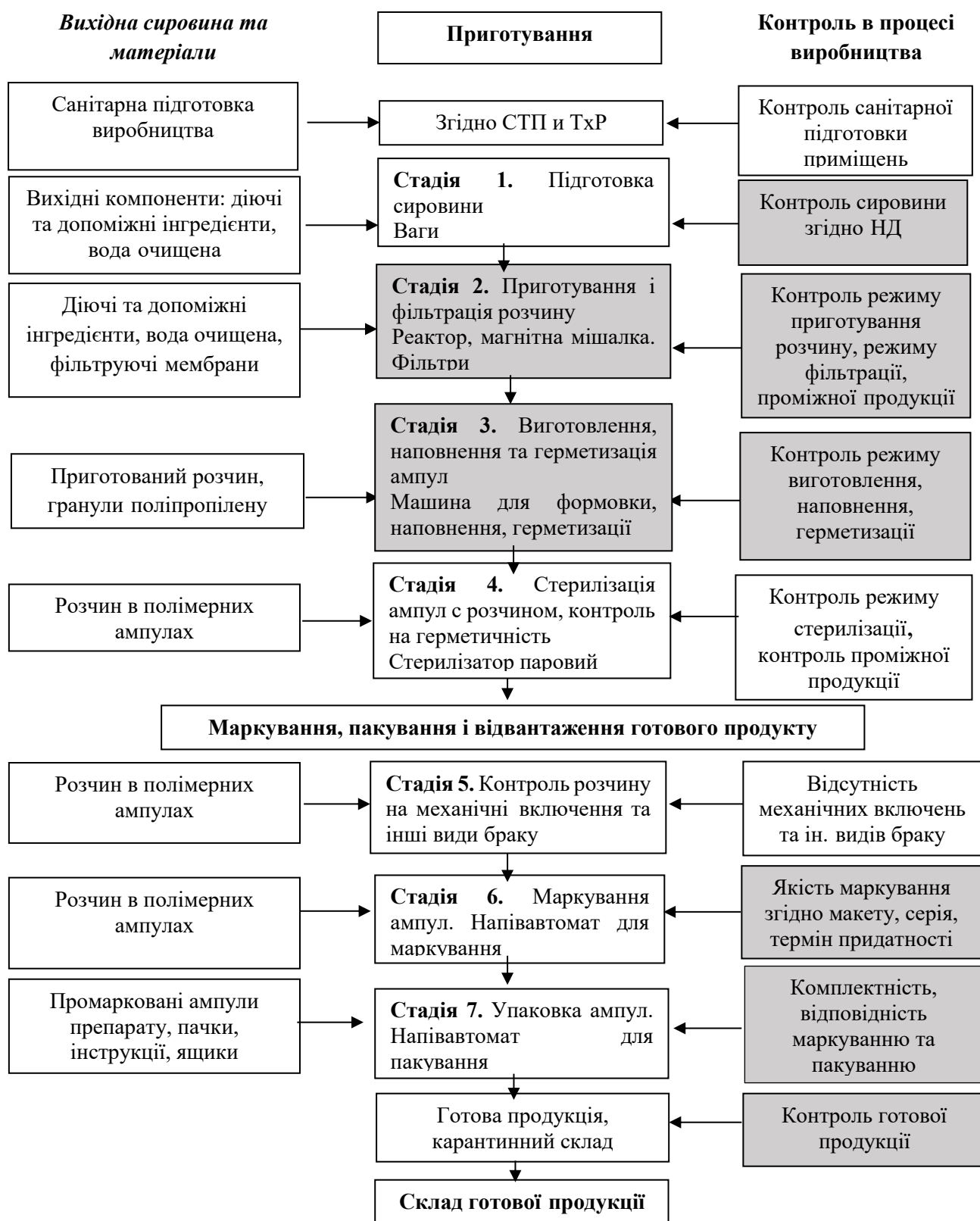


Рис 5.3 Схема технологічного процесу виробництва орального розчину «Маг-М6693» в полімерних ампулах



## 5.5 Дослідження стреспротекторної активності оральних розчинів на основі солей магнію

### Оральний розчин «Маг-М6693»

Для дослідження стреспротекторної активності розробленого препарату «Маг-М6693» використовували два ЛЗ порівняння: «Магнію сульфат-Дарниця» та «Магне-В<sub>6</sub>». Дослідження проводили на моделі гострого іммобілізаційного стресу у щурів [180].

Як показали проведені дослідження, відтворення гострого стресу призводило до деяких змін загальносоматичних показників, а саме, підвищенню масових коефіцієнтів (МК) тимусу та надниркових залоз і розвитку виразкових пошкоджень у шлунку стресованих щурів внаслідок активації адренкортикостероїдної системи (табл. 5.21). Зазначені фактори входять в загальновідому тріаду Сельє [181].

Таблиця 5.21

### Вплив «Маг-М6693» на розвиток гострого іммобілізаційного стресу у щурів

Показники	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	«Магнію сульфат-Дарниця» 1.8 мл/кг	«Магне-В <sub>6</sub> » 0.45 мл/кг	«Маг-М6693» 0.45 мл/кг
МК тимусу,%	0.109±0.01	0.127±0.001	0.111±0.001	0.125±0.001	0.118±0.01
МК наднирників,%	0.026±0.002	0.033±0.002*	0.032±0.002*	0.032±0.001*	0.037±0.002*
Кількість геморагічних виразкоподібних утворень	-	6.43 (3÷15)	4.00 (0÷19)	5.62 (2÷15)	1.33** (0÷3)
Вживання,%	100	100	87.5	100	75

Примітки:

1. \* – відмінності достовірні по відношенню до інтактної групи,  $p < 0.05$ ;
2. \*\* – відмінності достовірні по відношенню до інтактної групи контрольної патології,  $p < 0.05$ .



В нашому експерименті вищезгадані чинники мали різну ступінь вираженості. МК тимусу у тварин контрольної групи з гострим іммобілізаційним стресом збільшилися, але недостовірно ( $0.1 > p > 0.05$ ), статистично вагомо збільшилася маса наднирників і було явне виразкоутворення в слизовій шлунку. Розвиток не вилікуваного патологічного стану у тварин контрольної групи не призвів до загибелі щурів в кінці експерименту.

Згідно таблиці 5.21, застосування «Маг-М6693» та препаратів порівняння не сприяло зниженню МК тимусу і надниркових залоз, а виразкоутворення в слизовій шлунку зменшилося тільки під впливом «Маг-М6693». Це зниження було статистично вагомим, що свідчить про перевагу в антистресовій активності «Маг-М6693» над препаратами порівняння. В результаті введення препарату «Маг-М6693», на відміну від препаратів порівняння «Магне-В<sub>6</sub>» і «Магнію сульфат-Дарниця», достовірно знижувалася кількість виразкових ушкоджень шлунку в 3.7 рази.

Відомо, що при стресовому стані адреналін та кортизон підвищують виведення магнію із сечею, в результаті чого спостерігається дефіцит катіону в організмі [182, 183]. У нашому експерименті гострий стрес також супроводжувався значними порушеннями в електролітному гомеостазі щурів (табл. 5.22). Так, у порівнянні з інтактними тваринами, в групі контрольної патології спостерігали достовірне зниження іонів  $K^+$  і  $Mg^{2+}$  і не достовірне зниження іонів  $Na^+$ . Тенденція до підвищення активності ферменту АсАт є свідченням активації цитолітичних процесів в міокарді в результаті дії стресу і активації ПОЛ, що підтверджується накопиченням ТБК-активних продуктів ПОЛ в гомогенаті інших органів, зокрема печінки (табл. 5.22). На тлі активації процесів ПОЛ в гомогенатах печінки тварин спостерігалось зниження рівня ВГ, компонента антиоксидантної системи, що є наслідком активації його взаємодії з продуктами ПОЛ.

Таблиця 5.22

**Вплив «Маг-М6693» на біохімічні показники, які характеризують розвиток гострого іммобілізаційного стресу у щурів**

Показники	Групи тварин				
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	«Магнію сульфат-Дарниця» 1.8 мл/кг	«Магне-В <sub>6</sub> » 0.45 мл/кг	«Маг-М6693» 0.45 мл/кг
<b>В сироватці крові</b>					
K <sup>+</sup> , ммоль/л	5.73±0.14	4.61±0.31*	5.11±0.22	5.17±0.29**	5.84±0.23**
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	159.67±9.48	135.93±5.66	127.76±4.99	109.59±14.43**	132.32±4.34
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	0.62±0.08	0.34±0.02*	0.62±0.07**	0.84±0.06 <sup>*/**/**</sup>	0.87±0.07 <sup>*/**/**</sup>
АсАт	0.77±0.04	1.01±0.06 <sup>тенденція</sup>	0.81±0.07	0.77±0.06	0.82±0.07
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	0.56±0.06	0.34±0.04*	0.25±0.06*	0.59±0.08**	0.50±0.07**
<b>В гомогенатах печінки</b>					
ДК, мкмоль/г	35.82±4.84	31.1±2.89	30.75±1.72	34.35±2.51	26.22±2.48
ТБК-активні продукти, мкмоль/г	46.89±3.96	101.64±14.56*	66.02±10.78**	39.19±5.58**	34.40±5.47 <sup>*/**/**</sup>
ВГ, мкмоль/г	3.12±0.22	1.62±0.30*	1.80±0.29*	1.90±0.26*	2.26±0.28 <sup>*/**</sup>
Глікоген, ммоль/г	40.80±4.12	39.00±3.76	41.60±4.12	36.80±4.12	36.16±3.76

## Примітки:

- \* – відмінності достовірні по відношенню до інтактного контролю,  $p < 0.05$ ;
- \*\* – відмінності достовірні по відношенню до контрольної патології,  $p < 0.05$ ;
- \*\*\* – відмінності достовірні по відношенню до «Магнію сульфат-Дарниця»,  $p < 0.05$ .

В групі тварин, які отримували препарат «Маг-М6693», спостерігали достовірне зниження рівня кінцевих продуктів окислення ліпідів (ТБК-реактантів) достовірно нижче, ніж в групі тварин, які отримували «Магнію сульфат-Дарниця», і деяке достовірне підвищення пулу ВГ в

гомогенатах печінки на відміну від референс препаратів, які дуже не вагомо і недостовірно підвищували вміст відновленого глутатіону, компоненту фізіологічної антиоксидантної системи. Наведені результати підтверджуються даними з вивчення електролітного обміну тварин цієї групи. На тлі застосування препарату «Маг-М6693» спостерігали нормалізацію вмісту як  $K^+$  і  $Na^+$ , так і  $Mg^{2+}$ , тобто відновлення електролітного гомеостазу, що є специфічним механізмом його антистресової дії.

Препарати порівняння проявили менш виражену стреспротекторну активність. Введення «Магне-В<sub>6</sub>» призводило до нормалізації вмісту магнію і калію, але одночасно з цим ще більше знижувався рівень іонів натрію. Аналогічна динаміка цих показників реєструвалася в групі тварин, які отримували «Магнію сульфат-Дарниця», але вміст  $Mg^{2+}$  в сироватці цих тварин підвищувався достовірно істотно нижче, ніж під дією «Магне-В<sub>6</sub>» і досліджуваного «Маг-М6693». Обидва ЛП порівняння не запобігали утворенню виразкових ушкоджень шлунку експериментальних тварин. Слід зазначити, що на тлі введення «Магне-В<sub>6</sub>» в шлунках піддослідних тварин спостерігали значні кров'яні згустки, що свідчить про виражену ульцерогенну дію. Як вже було сказано, введення препаратів порівняння не сприяло відновленню фізіологічної антиоксидантної системи, підтвердженням чого є низький рівень ВГ у порівнянні з даними інтактного контролю і нового досліджуваного препарату (достовірні відмінності).

Вміст у печінці тварин всіх груп глікогену як енергетичного матеріалу протягом експерименту зберігався на рівні інтактних тварин. Статистично вагомих змін показника в групах не спостерігали.

#### *Оральний розчин «Магліцимет»*

Схожі дослідження стреспротекторної активності на моделі гострого іммобілізаційного стресу були проведені для ОР «Магліцимет».

Антистресорну активність препаратів оцінювали за здатністю впливати на загальносоматичні показники, так звану тріаду Сельє: масу тимуса і

наднирників та вираженість ушкодження шлунку. Ступінь ушкодження шлунку оцінювали в балах.

Для оцінки ушкодження шлунку під впливом стрес-реакції проводили його макроскопічне дослідження. Ступінь пошкодження шлунку оцінювали в балах: 0 балів – відсутність ушкодження; 1 бал – від 1 до 3 невеликих виразок; 2 бали – більше 3 невеликих виразок; 3 бали – виразка значних розмірів і декілька невеликих виразок; 4 бали – декілька великих виразок; 5 балів – проривна виразка. Крім того, симптоми, які передують утворенню деструкції у шлунку та вказують на певні трофічні порушення слизової оболонки (набряк, гіперемія, ін'єкція судин, крововиливи), оцінювали у 0.5 балах. У сироватці крові досліджували вміст катіонів  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ , також оцінювали ступінь цитолітичних процесів в міокарді за концентрацією АсАт.

Проведені дослідження показали, що відтворення гострого стресу призводило до деяких змін загальносоматичних показників (табл. 5.23).

Так у групі з контрольною патологією фактори тріади Сельє мали різну ступінь вираженості. Зазначалося статистично значиме підвищення масових коефіцієнтів тимуса і надниркових залоз ( $p < 0.05$ ). На слизовій шлунку всіх тварин відзначалася сильна гіперемія, точечні та лінійні виразки внаслідок активації адренкортикостероїдної системи. Ступінь ульцерогенної дії становив 3.67 бала (табл. 5.23). Однак, патологічний стан у тварин контрольної групи загинув до кінця експерименту не викликав.

Введення щурам нового ЛЗ «Магліцимет» та препарату порівняння не сприяло зниженню МК тимуса і надниркових залоз, а кількість виразок в слизовій шлунку зменшилося тільки під дією ЛЗ «Магліцимет». Це зниження було статистично значущим, що свідчить про перевагу в антистресовій активності препарату «Магліцимет» над препаратом порівняння.

Таблиця 5.23

**Вплив препарату «Магліцимет» та препарату порівняння «Магне-В<sub>6</sub>» на слизову оболонку шлунку щурів, n = 6, (x ± Sx)**

Показники	Групи тварин			
	Інтактний контроль	Контрольна патологія	«Магне-В <sub>6</sub> », в дозі 0.45 мл/кг	«Магліцимет», в дозі 0.45 мл/кг
МК тимуса, %	0.11±0.006	0.14±0.005*	0.12±0.005	0.12±0.005
МК наднирників, %	0.026±0.002	0.031±0.001*	0.027±0.001**	0.027±0.001**
Вживання, %	100	100	100	100
Кількість точечних виразок	0	33 (3 ÷ 15)	29 (2÷8)	7 (0÷4)
Кількість лінійних виразок	0	35 (2÷13)	30 (0÷10)	0
Ступінь пошкодження, бали	0	3.67	2.83	0.91

Примітки:

1. \* – відмінності достовірні по відношенню до інтактної групи  $p < 0.05$ ;
2. \*\* – відмінності достовірності по відношенню до контрольної патології,  $p < 0.05$ .

Дослідження електролітного гомеостазу групи щурів з контрольною патологією показало, що в результаті стресу у тварин спостерігалось достовірне зниження іонів  $K^+$  і  $Mg^{2+}$ , і недостовірне зниження іонів натрію. (табл. 5.24). Також зазначалось підвищення активності ферменту АсАт, що є свідченням активації цитолітичних процесів в міокарді в результаті дії стресу.

Як бачимо з таблиці, показники електролітного обміну у щурів, які отримували препарат порівняння «Магне-В<sub>6</sub>» показали, що його введення призводило до нормалізації вмісту магнію і калію, але одночасно з цим знижувався рівень іонів натрію. У групі тварин, які отримували препарат «Магліцимет» спостерігалась нормалізація вмісту як  $K^+$  і  $Na^+$ , так і  $Mg^{2+}$ , тобто спостерігалось відновлення електролітного гомеостазу, що є специфічним

механізмом антистресової дії нового препарату. Рівень активності ферменту АсАт у щурів яким вводили препарат «Магне-В<sub>6</sub>» та «Магліцимет» не відрізнявся від показників контрольної групи.

Таблиця 5.24

**Вплив препарату «Магліцимет» та препарату порівняння «Магне-В<sub>6</sub>» на біохімічні показники щурів, n = 6, (x ± Sx)**

Показники	Групи тварин			
	Інтактний Контроль	Контрольна патологія	«Магне-В <sub>6</sub> », в дозі 0.45 мл/кг	«Магліцимет», в дозі 0.45 мл/кг
K <sup>+</sup> , ммоль/л	5.04±0.09	4.46±0,15*	5.08±0.14**	5.12±0.11
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	150.0±2.12	141.0±3.56	143.6±3.84	149.2±2.27
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	0.64±0.028	0.39±0.030*	0.77±0.022 <sup>*/**</sup>	0.82±0.025 <sup>*/**</sup>
АсАт, ммоль/л	0.72±0.03	0.90±0.05*	0.80±0.04	0.69±0.03

Примітки:

1. \* – відмінності достовірні по відношенню до інтактної групи p <0.05;
2. \*\* – відмінності достовірності по відношенню до контрольної патології, p <0.05.

Аналіз отриманих даних показав, що розвиток гострого іммобілізаційного стресу викликає активацію функції надниркових залоз і їх збільшення, супроводжується утворенням виразкових ушкоджень шлунку у щурів і значними змінами на біохімічному рівні: дисбалансом в електролітному обміні.

В результаті введення ЛП «Магліцимет», на відміну від препарату порівняння «Магне-В<sub>6</sub>», достовірно знижувалася кількість виразкових ушкоджень шлунку в 3.1 рази.

Показники електролітного обміну у щурів, які отримували препарат порівняння «Магне-В<sub>6</sub>» показали, що введення препарату призводило до нормалізації вмісту магнію і калію, але одночасно з цим знижувався рівень іонів натрію. У сироватці крові тварин, які отримували ОР «Магліцимет», були

відновленні початкові показники вмісту вищевказаних іонів, що є підтвердженням специфічного механізму антистресової дії нового препарату.

### Висновки до розділу 5

1. На основі проведених досліджень створено два ОР з солями магнію стреспротекторної дії: «Маг-М6693» – генеричний ЛЗ на основі  $Mg(L-ЛАК)_2$ ,  $Mg(L-ПД)_2$  та піридоксину гідрохлориду; «Магліцимет» – оригінальний ЛЗ на основі  $Mg(L-АСП)_2$ ,  $Mg(L-ГЛУ)_2$ , ГЛІ та метилкобаламіну.

2. Вивчено основні фізико-хімічні властивості АФІ ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет». На основі науково-дослідної роботи обрано оптимальний якісний та кількісний склад розроблюваних ЛЗ. До складу розчинів підібрано ДР, а саме: антиоксидант, підсолоджувач, ароматизатор. Для ОР «Магліцимет», як багатодозової лікарської форми, обрано консервант.

3. Визначено особливості додавання двох АФІ в ОР «Маг-М6693»:  $Mg(L-ЛАК)_2$  та  $Mg(L-ПД)_2$ . Перший отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину, а другий – додають в ОР у вигляді концентрату.

4. На основі теоретичних та експериментальних досліджень визначено часові та температурні режими отримання двох АФІ для ОР «Магліцимет».  $Mg(L-АСП)_2$  та  $Mg(L-ГЛУ)_2$  отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину, що дозволяє знизити витрати на виробництво майбутнього препарату.

5. Відпрацьовано технологічні параметри приготування ОР: обрано порядок введення основних та допоміжних компонентів у розчини, температурні та часові режими, інтервал значень рН. Встановлено основні показники якості розчинів, які підтверджують придатність технології.

6. Проведено дослідження по вибору фільтруючого матеріалу. Доведено придатність фільтрів з капрону, нейлону та поліефірсульфону з розміром пор 1.0 мкм для фільтрації обох оральних розчинів. Це підтверджено незмінністю

основних показників якості препарату, а саме: зовнішнього вигляду, рН, кількісного вмісту АФІ.

7. Вивчено придатність первинного пакування для розчинів. На основі експериментальних даних обрано: для ОР «Маг-М6693» ампули по 10 мл зі скла, поліпропілену; для ОР «Магліцимет» – флакони по 100 мл з помаранчевого скла та ПЕТ.

8. Досліджено та доведено способи збереження мікробіологічної чистоти «Маг-М6693», як для одноступової лікарської форми. Для цього встановлено оптимальні режими стерилізації препарату в первинному пакуванні в залежності від матеріалу обраної упаковки.

9. Вивчено стабільність комбінованих ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет» в процесі зберігання протягом 27 місяців. Отримані дані доводять придатність усіх обраних технологічних параметрів і процесу отримання препаратів в цілому.

10. Вивчено стреспротекторну активність розроблених ОР. Дослідження показали, що специфічним механізмом антистресової дії препаратів є відновлення нормального електролітного гомеостазу у щурів. Також, ЛЗ «Маг-М6693», на відміну від препаратів порівняння, достовірно знижує кількість виразкових ушкоджень шлунку в 3.7 рази. А ЛП «Магліцимет» знижує кількість виразкових ушкоджень шлунку в 3.1 рази, на відміну від препарату порівняння.

11. На підставі проведених досліджень розроблено проекти МКЯ для двох ОР. Технологію «Маг-М6693» апробовано в промислових умовах ТОВ «Юрія-Фарм» (акт впровадження від 20 лютого 2020 р.). Технологію «Магліцимет» апробовано в промислових умовах ПрАТ «ВІОЛА» (акт впровадження від 17 січня 2020 р.).

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*



1. 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).
2. Snehurova D. V., Almakaeva 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).
3. Snehurova D. V., Almakaeva 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).
4. Снегирьова Д. В., Алмакаева 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).
5. Snehurova 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).

6. Алмакаєва Л. Г., Снегирьова Д. В. Лікарський засіб у вигляді орального розчину: пат. на корисну модель № 134684 України. № у 2019 00577; заявл. 21.01.2019; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10. (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, напрацюванні зразків та оформленні патенту).
7. 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.*
8. 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.*
9. 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.*
10. Снегирева Д. В., Алмакаєва 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.*
11. Снегирева Д. В., Алмакаєва 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.*
12. 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.*

13. 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.
14. Снегирева Д. В., Алмакаєва 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.
15. Снегирева Д. В., Алмакаєва 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.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено результати наукових досліджень щодо фармацевтичної розробки комбінованих ОР на основі солей магнію стреспротекторної дії. На основі проведеної роботи визначено та стандартизовано склад, технологію та методи контролю двох ОР: «Маг-М6693» в однодозових ампулах по 10 мл та «Магліцимет» у багатодозових флаконах по 100 мл.

1. На основі літературних даних узагальнено асортимент Mg-С, які дозволені до медичного і харчового застосування в Україні і світі. Здійснено систематизацію та аналіз Mg-ЛПП фармацевтичного ринку України. При аналізі відзначено значне переважання препаратів, що містять неорганічні Mg-АФІ, над сучасними органічними, рацематів – над родинними живому організму індивідуальними сполуками L-структури, а також таблетованих лікарських форм.

2. Систематизовано відомі методи одержання магнію лактату та магнію підолату, відзначені їх недоліки, а саме: широкий діапазон температур отримання, багатостадійність процесу, використання пожежо- та вибухо-небезпечних розчинників, недостатність даних для підтвердження аналітичної якості. На основі комплексного вивчення процесу синтезу солей визначено основні технологічні параметри отримання нового АФІ – магнію біс (2S)-лактату дигідрату з виходом 87% від теоретичних даних. Сполуку отримують із MgO та L-МК у водному середовищі при нагріванні. Досліджено та доведено відповідність показників якості отриманої солі вимогам ЄФ. Визначено додатковий показник – питоме оптичне обертання.

3. Розроблено простий метод отримання Mg(L-ПІД)<sub>2</sub> без виділення проміжних продуктів, в одну технологічну стадію з виходом цільового продукту близько 100% теоретичних даних. Він полягає в отриманні Mg(L-ПІД)<sub>2</sub> у вигляді концентрату із економічно доступних MgO і L-ГЛЮ

через утворення напівпродукту  $Mg(L-ГЛУ)_2$ . Визначено та доведено показники якості отриманого АФІ. Сполука повністю відповідає вимогам ЄФ.

4. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію двох ОР на основі солей магнію. До складу ОР «Маг-М6693» входять наступні АФІ:  $Mg(L-ЛАК)_2$ ,  $Mg(L-ПД)_2$  та піридоксину гідрохлорид.  $Mg(L-ЛАК)_2$  отримують безпосередньо в реакторі для приготування розчину, а  $Mg(L-ПД)_2$  додають у вигляді концентрату.

Вперше на основі обґрунтованого комплексного підходу до проведення фізико-хімічних і технологічних досліджень запропоновано оригінальний склад та технологію одержання ОР «Магліцимет» на основі таких АФІ:  $Mg(L-АСП)_2$ ,  $Mg(L-ГЛУ)_2$ , ГЛІ, метилкобаламін. Магнієві солі одержують в реакторі на стадії приготування розчину із  $MgO$  та відповідних L-АК з урахуванням стехіометричних коефіцієнтів.

Магнію лактат, магнію підолат, магнію аспарагінат та магнію глутамінат знаходяться у складі ОР у формі L-ізомерів, що визначає передбачувану високу фізіологічну активність препаратів.

5. Вивчено основні фізико-хімічні властивості ДР для ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет». На основі науково-дослідної роботи обрано оптимальний якісний та кількісний склад ДР, а саме: антиоксидантів, підсолоджувачів, ароматизаторів. Для ОР «Магліцимет», як багатодозової лікарської форми, обрано консервант.

6. Відпрацьовано технологічні параметри приготування ОР. Визначено основні критичні параметри, що включають: порядок введення компонентів у розчин, температурні та часові режими, інтервал значень рН. Розроблено раціональний режим фільтрації розчинів та запропоновано фільтруючі матеріали. Досліджено та доведено способи збереження мікробіологічної чистоти ОР. Експериментально доведено фізико-хімічну та фармако-технологічну стабільність ОР при зберіганні в різних видах первинного пакування протягом встановленого терміну придатності.

7. Узагальнено результати фармакологічних досліджень. Вони доводять вищу фармакологічну ефективність розроблених ОР над препаратами порівняння. Про це свідчать отримані дані про здатність відновлювати нормальні фізіологічні процеси у щурів, які були порушені на тлі стресу.

8. За результатами проведених досліджень вперше розроблено та стандартизовано технологію ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет». Розроблено проекти МКЯ для двох ЛЗ. Технологію одержання ОР «Маг-М6693» апробовано в промислових умовах ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», ОР «Магліцимет» – ПрАТ «ВІОЛА».

9. Оригінальність складу і технології виробництва ОР «Магліцимет» захищено патентом України на корисну модель № 134684, отримано позитивне рішення про видачу патенту на винахід, реєстраційний номер заявки а 2019 00574.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Магний [Електронний ресурс] // Онлайн енциклопедія Кругосвет – Режим доступу:[http://www.krugosvet.ru/enc/nauka\\_i\\_tehnika/himiya/MAGNI.html?page=0,0](http://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/MAGNI.html?page=0,0) (дата звернення: 18.02.2017). Назва з екрану.
2. Перцев І. М. Активний Фармацевтичний Інгредієнт [Електронний ресурс] / І. М. Перцев // Фармацевтична енциклопедія – Режим доступу до ресурсу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2681/aktivnij-farmaceutichnij-ingrediyent> (дата звернення: 18.02.2017). Назва з екрану.
3. Rote Liste Service GmbH [Електронний ресурс] // Rote Liste 2011 – Arzneimittelverzeichnis für Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH, 2011. Режим доступу: <https://www.rote-liste.de/> (дата звернення: 13.11.2011). Назва з екрану.
4. The United States Pharmacopoeia, 40-NF 35, The United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 2017. Режим доступу: <https://www.usp.org/> (дата звернення: 23.08.2019). Назва з екрану.
5. The European Pharmacopoeia. 9th ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, Strasbourg, 2018. Режим доступу: <http://online6.edqm.eu/ep900/> (дата звернення: 30.07.2019). Назва з екрану.
6. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки. СПб: ГИОРД, 2004. 808 с.
7. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014-2015. Т. 1. 1128 с., Т. 2. 724 с., Т. 3. 732 с.
8. Magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper aspartate as sources for magnesium, potassium, calcium, zinc, and copper added for nutritional purposes to food

- supplements / F. Aguilar et al. *The European Food Safety Authority Journal*. 2008. Vol. 6, № 12. P. 1-23.
9. S. Schuette, B. Lashner, M. Janghorbani. Bioavailability of magnesium diglycinate vs magnesium oxide in patients with ileal resection. *Parenter Enteral Nutr.* 1994. № 18. P. 430-435.
10. Компендіум [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/> (дата звернення: 18.07.2018). Назва з екрану.
11. Державний формуляр лікарських засобів [Електронний ресурс] ДП Державний експертний центр МОЗ України». 2019, № 11. Режим доступу: <https://dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/> (дата звернення: 27.10.2019). Назва з екрану.
12. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 27.11.2017). Назва з екрану.
13. 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 фармації*. 2017. Т. 78, № 4. С. 33-43 (Особистий внесок – брала участь у пошуку літератури, узагальненні результатів та підготовці статті).
14. Ranade V. V., Somberg J. C. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am. J. Ther.* 2001. № 8. P. 345–357.
15. Magnesium lactate bioavailability in dogs is not impaired by decreased gastric acidity / T. L. Robbins et al. *J. Am. Coll. Nutr.* 1989. № 8. P. 462.
16. Экспериментальное сравнительное исследование биодоступности магнийсодержащих препаратов Магвит В<sub>6</sub> и Магне В<sub>6</sub> / В. В. Либина, И. Н. Орлова, Л. В. Иванов, Л. В. Харченко. *Фармаком*. 2005. № 2. С. 182-186.
17. Muhlbauer V. Magnesium L-aspartate-HCl and magnesium oxide bioavailability in healthy volunteers. *EUR. J CLIN. PHARMACOL.* 1991. № 40. P. 437-438.



18. Firoz M., Graber M. Bioavailability of us commercial magnesium preparations. *Magnes. Res.* 2001. № 14. P. 257-262.
19. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach / C. Coudray et al. *Magnesium Res.* 2005. № 18. P. 215-223.
20. Магния аспарагинат [Электронный ресурс] // Биоамид. Режим доступа: [http://www.bioamid.com/catalogue/farm/mg\\_asparaginat.html](http://www.bioamid.com/catalogue/farm/mg_asparaginat.html) (дата звернення 11.09.18). Назва з екрану.
21. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneмии / И. Н. Иежица и др. *Вестник ВолГМУ.* 2007. № 4. С. 39-41.
22. Желтова А. А. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния : дис. канд. мед. наук : 14.03.06 / ГБОУ ВПО ВолгГМУ. Волгоград, 2012. 167 с.
23. Schuchardt J., Hahn A. Intestinal Absorption and Factors Influencing Bioavailability of Magnesium – An Update. *Curr. Nutr. Food Sci.* 2017. № 13. P. 260-278.
24. Стилл Дж. В., Этвуд Дж. Супрамолекулярная химия. М.: Академкнига, 2007. Т. 1. С. 38-41.
25. Rylander R. Bioavailability of Magnesium Salts – A Review. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* 2014. №4. P. 57-59.
26. Кравченко М. С. Фармакологическая активность магниевых солей некоторых органических кислот: автореф. дис. к-та фарм. наук: 14.00.25/ М. С. Кравченко. Волгоград, 2008. 23 с.
27. 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.
28. 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. Almaкаeva. *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.*

29. A composition and method for preparing amino acid chelates free of interfering ions: pat. US 6458981 ; appl. № №PCT/US01/31758 ; filed 10.10.01 ; publ. 18.04.02.

30. Compositions and methods of preparing amino acid chelates and complexes: pat. US 6710079 ; appl. № 09/686047 ; filed 11.10.2000 ; publ. 11.02.03.

31. Synthesis and crystal structure of a novel 1 D magnesium (II) coordination polymer constructed by L-cysteic acid / H. Y. Li et al. *Chinese journal of structural chemistry*. 2007. № 8. P. 907–910.

32. Crystallization and characterization of the compounds Gly·MSO<sub>4</sub>·mH<sub>2</sub>O (Mg<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>; m=0,3,5,6) / S. Tepavitcharova et al. *Journal of Molecular Structure*. 2012. № 1018. P. 113–121.

33. Method for preparation of metal organic acid chelates: pat. US 6670494 ; appl. № 10/261610 ; filed 30.09.02. ; publ. 30.12.03.

34. Model studies on the formation and reactions of solid glycine complexes at the coasts of a primordial salty ocean / K.Yusenko, S. Fox, P. Guni, H. Strasdeit. *Journal of Inorganic and General Chemistry*. 2008. № 12. P. 2347–2354. doi: 10.1002/zaac.200800285.

35. Methods for treating neuropsychiatric disorders: pat. US 6228875 ; appl. № 09/291296 ; filed 14.04.99. ; publ. 08.05.01.

36. Sikora M., Tomasik P. Biogenic Amino Acids and their Metal Salts as Catalysts of Caramelization. *Journal Starch*. 1994. № 4. P. 150-155. doi: 10.1002/star.19940460407.

37. Nitrogen containing cyclo-aliphatic compounds having an amino radical and a pyridine radical: pat. US 4946836 ; appl. № 399439 ; filed 28.08.89. ; publ. 07.08.90.

38. Helm V., Franks W. The crystal structure of the copper (II) complex of bis L-serinato coper. *Acta Crystallographia*. 1969. № 25. P. 451-457. doi: 10.1107/S056774086900241X.
39. Method for supplementing magnesium in an animal: pat. US 20040214884 ; appl. № 10/425160 ; filed 28.04.03. ; publ. 28.10.04.
40. Staszczuk P., Pekalska J. Methods of preparation of magnesium organic compounds from natural dolomite. *Physicochem. Probl. Miner. Process.* 2003. № 37. P. 149-158.
41. Method for preparation of amino acid chelate: pat. US 7375243 ; appl. № 10/537409 ; filed 05.12.03. ; publ. 20.05.08.
42. Wagner C., Baran J. Vibrational and magnetic properties of a Cu/Mg glutamate complex. *Acta Farmacéutica Bonaerense*. 2003. № 2. P. 137-142.
43. Bismuth-containing compounds, coordination polymers, methods for modulating pharmacokinetic properties of biologically active agents, and methods for treating patients: pat. US 20120115823 ; appl. № 12/941599 ; filed 08.11.10. ; publ. 10.05.12.
44. Coordination complexes, pharmaceutical solutions comprising coordination complexes, and method of treating patients: pat. US 8779175 ; appl. № 12/788073 ; filed 26.05.10. ; publ. 15.07.14.
45. The European Pharmacopoeia. 8th ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, Strasbourg. 2013. P. 2676.
46. REAXYS [Електронний ресурс]: база даних хімічних сполук і реакцій. Режим доступу: <https://www.reaxys.com/reaxys/session.do> (дата звернення: 21.01.2016). Назва з екрану.
47. Metal lactate powder and method of preparation: pat. US 2009202448 ; appl. № 12/320883 ; filed 06.02.09. ; publ. 25.12.12.
48. Carboxylate acidification: pat. NL 9090548 ; appl. № 14/376639 ; filed 08.02.13. ; publ. 28.07.15.
49. Direct synthesis of porous Mg(OH)<sub>2</sub> nanoplates from natural brucite / W. Gong et al. *Materials Research Bulletin*. 2013. № 3. C. 1333-1337.

50. Кнунянц И. Л. Химическая энциклопедия. М: Советская энциклопедия, 1990. Т. 2 С. 1248.
51. Method of processing magnesium chloride solutions: pat. EP 2821368; appl. № 064059 ; filed 02.07.14. ; publ. 08.01.15.
52. Hyperacidic solid metal lactates and process for producing same: pat. US 33000 ; appl. № 33000 ; filed 25.04.79. ; publ. 04.08.81.
53. Lactic acid: properties and chemistry of lactic acid and derivates / С. Н.Holten et al. Germany: Verlag Chemie, 1971. 566 с.
54. Kumar A., Bachhawat A. Pyroglutamic acid: throwing light on a lightly studied metabolite. *Current science, special section: chemistry and biology*. 2012. Vol. 102, № .2. P. 288-297.
55. Nouveaux medicaments a base de magnesium aisement assimilables: pat. FR 960890 ; appl. № 3593 ; filed 20.01.64. ; publ. 11.10.65.
56. Conversion of pyroglutamic acid to glutamic acid: pat. US 2829159; appl. 572218; filed 19.03.56. ; publ. 01.04.58.
57. Програмний комплекс «Аптека компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. Режим доступу: [//pharmbase.com.ua/poisk](http://pharmbase.com.ua/poisk) (дата звернення 12.01.18.). Назва з екрану.
58. The European Pharmacopoeia. 8th ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, Strasbourg. 2013. P. 2679.
59. Магния пидолат: технология получения и аналитическое качество / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, Н. Ю. Бевз, Л. Г. Алмакаева. *Рецент*. 2017. Т. 20, № 2. С. 161-171.
60. Beecham A.F. L-Pyrrolidonecarboxylic acid. *Journal of the American Chemical Society*. 1954. Vol.76, № 18. P. 4613-4614.
61. Process for racemisation of optically active pyroglutamic acid: pat. US 3185703 ; appl. № 27620/62 ; filed 18.07.62. ; publ. 26.02.64.
62. Process for producing D,L-pyrrolidonecarboxylic acid by heating glutamic acid with from 0.5 to 15 parts by weight of water per part of glutamic acid: pat. US 3235563 ; appl. № 245431 ; filed 18.12.62. ; publ. 15.02.66.

63. Procedimiento para preparar sales metalicas de acidos lactamiccs: pat. ES 528010; appl. № 8505651 ; publ. 13.12.83.
64. Production method of pyrrolidone carboxylic acid and salt thereof: pat. US 7022863 ; appl. № 10/198571 ; filed 10.07.02. ; publ. 23.01.03.
65. Preparation method for L-pyroglutamic acid: pat. CN 102558015 ; appl. № 20111452274 ; filed 23.12.11. ; publ. 11.07.12.
66. Preparation method of pyroglutamic acid: pat. CN 103351323 ; appl. № 201310225339 ; filed 01.06.13. ; publ. 16.10.13.
67. Preparation method of L-pyroglutamic acid: pat. CN 104119261 ; appl. № 201410374928 ; filed 31.07.14. ; publ. 29.10.14.
68. New synthetic process of L-pyrrolidone carboxylic acid: pat. CN 103992259 ; appl. № 20141248107 ; filed 05.06.14. ; publ. 20.08.14.
69. Method for preparing L-pyroglutamic acid: pat. CN 103664729 ; appl. № 20131732457 ; filed 26.12.13. ; publ. 26.03.14.
70. Method of preparing alkali metal salts of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid: pat. US 4946968 ; appl. № 258740 ; filed 17.10.88. ; publ. 07.08.90.
71. Method of preparing alkali earth metal salts of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid: pat. US 4921971 ; appl. № 258739 ; filed 17.10.88. ; publ. 01.05.90.
72. Sposob oczyszczonego kwasu L-piroglutaminowego od zanieczyszczenia zanieczyszczen od kwasu L-glutaminowego i pochodnych kwasu L-piroglutaminowego: pat. PL 114673 ; appl. № 204278 ; filed 27.01.78. ; publ. 01.07.82.
73. Bada J. L. Kinetics of racemization of amino acids as a function of pH. *Journal of the American Chemical Society*. 1972. Vol. 94, № 4, P. 1371-1373.
74. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. Для студентів ВНЗ: у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероблене і доповнене. Х: НФаУ: Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
75. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: нац. підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації. Вид. 4-те, випр. та доп. Вінниця: Нова Книга, 2016. 536 с.

76. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність: навч. пос. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / І. М. Перцев та ін.; Х: Золоті сторінки, 2010. 600 с.
77. Спосіб отримання ін'єкційного засобу «Аспаркам», що має антиаритмічну активність: пат. 14462 України: МПК А61К 9/08, А61К 31/195, А61Р 9/06, А61К 47/02. № у 4674807; заявл. 05.04.89 ; опубл. 25.04.97, Бюл. № 2.
78. Комбінований засіб для лікування серцево-судинних захворювань для перорального застосування: пат. 36998 України: МПК А61К 31/00. № у 200808050; заявл. 13.06.08 ; опубл. 10.11.08, Бюл. № 21.
79. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України №1130 від 27.12.12. Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>.
80. Класифікація виробничих приміщень [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3558/klasifikaciya-virobnichix-primishhen> (дата звернення 06.03.19.). Назва з екрану.
81. Технология лекарств промышленного производства: учебник для высш. студ. завед. в 2 ч / В. И. Чуешов. Винница: Новая книга, 2014. Ч. 1. 696 с.
82. Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник современного врача. 4-е изд. передел. и доп. М: ОЛМА Медиа Групп, 2007. С. 454.
83. Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник современного врача. 4-е изд. передел. и доп. М: ОЛМА Медиа Групп, 2007. С. 415.
84. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 555.

85. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 562.
86. Голл Э. В. Оборудование для упаковки: технология «выдув – наполнение – запайка» (Blow / Fill / Seal – BFS). *Фармацевтическая отрасль*. 2018. № 6 (71). С. 94-98.
87. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 1118.
88. Стерилізація [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/644/sterilizaciya> (дата звернення 11.02.19.). Назва з екрану.
89. Маркування ЛП [Електронний ресурс] // Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/6415/markuvannya-lp> (дата звернення 19.08.17.). Назва з екрану.
90. Тенцова А. И. Получение и исследование лекарственных форм для детей: автореф. дис. д-ра фармац. наук : 15.790. / А. И. Тенцова. Тбилиси, 1971. 27 с.
91. Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.: Медицина, 1974. 334 с.
92. Вивчення коригуючого потенціалу допоміжних речовин у складі сиропу / Л. Л. Давтян, О. О. Хомич, В. В. Руденко, В. В. Шматенко, Т. Ф. Оліфірова. *Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. № 28. С. 438-446.
93. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD-методологія): методичні рекомендації / В. Є. Бліхар та ін. Харків: Вид-во НФаУ, 2012. 37 с.

94. Фармакоекономіка: навчальний посібник для студентів вузів /за ред. Л. В. Яковлевої. Вінниця: Нова Книга, 2009. 208 с.
95. Дев'яткіна Т. О., Важнича О. М., Луценко Р. В. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів. Методичні рекомендації / за ред. чл-кор АМН України О. В. Стефанова. К: Авіцена, 2001. С. 457-471.
96. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Електронний ресурс]. – Режим доступу: URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (дата звернення: 13.07.2017). Назва з екрану.
97. Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/> (дата звернення: 16.11.17). Назва з екрану.
99. Краткая химическая энциклопедия: в 5 т. / под общ. ред. И. Л. Куянца; М: «Советская Энциклопедия», 1965. Т. 4. 1182 с.
98. 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.
100. Краткая химическая энциклопедия: в 5 т. / под общ. ред. И. Л. Куянца; М: «Советская Энциклопедия», 1964. Т. 3. 1112 с.
101. Писаренко А. П., Хавин З. Я. Курс органической химии. 4-е изд., перераб. и доп. М: Высшая школа, 1985. 527 с.
102. 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.
103. Technology parameters development of magnesium S-lactate dihydrate production from technical products / D. V Snegirova, V. P. Snegirov, L. G. Almaeva, 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.
104. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 56.
105. Food and health in Europe: a new basis for action / Robertson A. et al. *Regional publications WHO, European series*. 2004. № 96. P. 496-497.
106. Эффективность некоторых солей магния при нефролитиазе, вызванном введением натрия оксалата и целекоксиба / А. А. Спасов и др. *Урология*. 2013. № 1. С. 29-34.
107. Барсук А. Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *Русский медицинский журнал*. 2014. № 2. С. 134-137.
108. Magnesium citrate found more bioavailable than other magnesium preparations in a randomised, double blind study / A. F.Walker, G. Marakis, S. Christie, M. Bryng. *MAGNESIUM RES*. 2003. № 16. P. 183-191.
109. Lindberg J. S. Mg bioavailability from Mg citrate and Mg oxide. *J. AM. COLL. NUTR*. 1990. № 9. P. 48-55;
110. Dargan P. I., Jones A. L., Kostrzewski A. A case of hypomagnesaemia due to malabsorption, unresponsive to oral administration of magnesium glycerophosphate, but responsive to oral magnesium oxide supplementation. *Gut Journal*. 2001. № 48. P. 857-858.
111. Dolinska B., Ryszka F. Influence of salt form and concentration on the absorption of magnesium in rat small intestine. *Boll. Chim. Farm.* 2004. № 143. P. 163-165.
112. Blood and urinary magnesium kinetics after oral magnesium supplements / J. White et al. *Clin Ther*. 1992. № 14. P. 678-687.
113. Cook D. A. Availability of magnesium: balance studies in rats with various inorganic magnesium salts. *J Nutr*. 1973. № 103. P. 1365-1370.

114. Glutamate enhances proliferation and neurogenesis in human neural progenitor cell cultures derived from the fetal cortex / M. Suzuki, A. Nelson, J. Eickstaedt, K. Wallace. *Eur. J. Neurosci.* 2006. № 24. P. 645-653.
115. Activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor underlies the neuroprotective effect of N-methyl-D-aspartate / A. M. Marini, Rabin S. J., Lipsky R. H., Mocchetti I. *J. Biol. Chem.* 1998. № 273. P. 29394-29399.
116. Lee J., Duan W., Mattson M.P. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* 2002. № 82. P. 1367-1375.
117. Mattson M.P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. № 1144. P. 97-112.
118. Vitamin B<sub>12</sub> [Электронный ресурс] // base DrugBank. Режим доступа: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00115> (дата звернення 09.05.18.). Назва з екрану.
119. Dietary Reference Intakes (DRI): Recommended Dietary Allowances and Adequate Intakes [Электронный ресурс] // Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, National Academies of Science. Режим доступа: <http://nationalacademies.org/hmd/Activities/Nutrition/SummaryDRIs/DRI-Tables.aspx> (дата звернення 15.05.18.). Назва з екрану.
120. Daily intake of 4 to 7 µg dietary vitamin B-12 is associated with steady concentrations of vitamin B-12-related biomarkers in a healthy young population / Bor M. V. et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. № 91(3). P. 571-577. doi:10.3945/ajcn.2009.28082
121. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B<sub>12</sub> deficiency: A dose-finding trial / S. M. Eussen et al. *Arch. Intern. Med.* 2005. № 165 (10). P. 1167-1172. doi:10.1001/archinte.165.10.1167.
122. Vitamin B<sub>12</sub> Daily Requirement [Электронный ресурс] // website B<sub>12</sub>-vitamin. Режим доступа: <https://www.b12-vitamin.com/daily-requirement/> (дата звернення 13.08.18.). Назва з екрану.

123. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review / M.Razak, P. Begum, B. Viswanath, S. Rajagopal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. № 2017.
124. Lopez-Corcuera B., Geerlings A., Aragón C. Glycine neurotransmitter transporters: an update. *Mol. Membr. Biol.* 2001. № 1. P. 13-20.
125. Применение глицина в лечении пациентов, страдающих расстройством адаптации / О. В. Григорова и др. *Практическая медицина.* 2012. № 2. С. 178-182.
126. Сравнительный анализ терапевтической эффективности глицина в комплексной терапии больных с хронической вертебро-базиллярной недостаточностью [Электронный ресурс] // Медпросвіта: професійний інфопростір. Режим доступу: <https://medprosvita.com.ua/sravnitelnyjj-analiz-terapevtichesko/> (дата звернення 13.08.18.). Назва з екрану.
127. Effects of glycine on auditory evoked potentials among diabetic patients with auditory pathway neuropathy / Munoz-Carlin M. L. et al. *Rev. Med. Chil.* 2010. № 138. P. 1246-1252.
128. Обоснование состава суппозиторий глицина для применения в педиатрической практике / С. С.Камаева, Г. Ю. Меркурьева, К. И. Кашапова, Д. С. Шевцова. *Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2014. № 2. С. 788-790.
129. Gupta J. K., Sana Q. S. Potential benefits of methylcobalamin: A review. *Austin J Pharmacol Ther.* 2015. № 3. P. 1076.
130. Zhang M., Han W., Hu S. Methylcobalamin: A potential vitamin of pain killer. *Neural Plast.* 2013. Vol. 2013. Article ID 424651, 6 pages. doi: 10.1155/2013/424651.
131. Vitamin B12 | Methylcobalamin [Электронный ресурс] // Jamieson. Режим доступу: <https://www.jamiesonvitamins.com/products/vitamin-b12-methylcobalamin> (дата звернення 04.08.18.). Назва з екрану.
132. Methyl-B<sub>12</sub> [Электронный ресурс] // Jarrow formulas. Режим доступу: <http://www.jarrow.com/index> (дата звернення 04.08.18.). Назва з екрану.

133. Clinicians Vitamin B12 [Электронный ресурс] // Clinicians research based. Режим доступа: <https://www.clinicians.co.nz/>. Режим доступа: <http://www.jarrow.com/index> (дата звернення 04.08.18.). Назва з екрану.
134. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) deficiency / R. Carmel. *Blood*. 2008. № 6. P. 2214-2221.
135. Snehyrova D. V., Almaкаeva 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.
136. 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.*
137. Stability of glutamine and pyroglutamic acid under model system conditions: influence of physical and technological factors [Электронный ресурс] *Journal of Food Science*. Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.13652621.1987.tb05926.x#accessDenialLayout> (дата звернення 24.09.18.). Назва з екрану.
138. Antimicrobial Activity of 2-Pyrrolidone-5-Carboxylic Acid Produced by Lactic Acid Bacteria / Z. Yang, T. Suomalainen, A. Mayra-Makinen, E. Huttunen. *J. Food Prot.* 1997. № 7. P. 786-790.
139. Витамин В<sub>6</sub> [Электронный ресурс] // Электронная медицина. Режим доступа: [http://www.elm.su/articles/vit/B6\\_vit.html](http://www.elm.su/articles/vit/B6_vit.html) (дата звернення 27.09.18.). Назва з екрану.
140. Физико-химические свойства Витамина В<sub>6</sub> [Электронный ресурс] // Библиотекарь.Ру. Режим доступа: <http://www.bibliotekar.ru/5-proizvodstvo-vitaminov/41.htm> (дата звернення 28.09.18.). Назва з екрану.
141. Hochberg M., Melnick D., Oser B. On the stability of pyridoxine. *J. BIOL. CHEM.* 1944. № 155. P. 129-136.

142. Ang C. Stability of three forms of vitamin B6 to laboratory light conditions. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1979. № 5. P. 1170-1173.
143. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. / ред. Ю. В. Митина; пер.: Н. П. Запевалова, Е. Е. Максимова. М: Мир, 1985. – С. 33.
144. Рево А. Я., Зеленкова В. В. Малый практикум по органической химии. М: Высшая школа, 1980. С. 94-95.
145. Комов В.П., Шведова В.Н. Биохимия. М: Дрофа, 2004. 640 с.
146. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М: Медицина, 1998. 704 с.
147. Несмеянов А. Н. Начала органической химии: в 2-х ч. М: Химия, 1974. Ч. 2. С. 309-310.
148. Degradation Study of Methylcobalamin Injection and Change in pH by Thermal Stress / Y. Mehmood et al. *J. Pharm. & Biol. Sci.* 2015. № 3. P. 43-48.
149. Production and stability of a ready-to-use hydroxocobalamin solution for paediatric parenteral use [Электронный ресурс] *European Journal of Hospital Pharmacy*, 2015. Режим доступа: [https://ejhp.bmj.com/content/22/Suppl\\_1/A118.1](https://ejhp.bmj.com/content/22/Suppl_1/A118.1) (дата звернения 14.11.18). Назва з екрану.
150. Photolysis of methylcobalamin in aqueous solution: A kinetic study / F.Vaid, S. Zahid, A. Faiyaz, K. Qadeer. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry.* 2018. № 362. P. 40-48.
151. Photodegradation of cobalamins in aqueous solutions and in human blood [Электронный ресурс] *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, 2013. Режим доступа: <https://kundoc.com/pdf-photodegradation-of-cobalamins-in-aqueous-solutions-and-in-human-blood-.html> (дата звернения 14.11.18). Назва з екрану.
152. Effects of formulation variables and storage conditions on light protected vitamin B<sub>12</sub> mixed parenteral formulations / F.Monajjemzadeh, F. Ebrahimi, P. Ebrahimi, H. Valizadeh. *Adv. Pharm. Bull.* 2014. № 4. P. 329–338.
153. Akers M. J. Excipient-drug interactions in parenteral formulations. *J. Pharm. Sci.* 2002. № 11. P. 2283-2300.

154. Ansari I. A., Vaid F. H., Ahmad I. Chromatographic study of photolysis of aqueous cyanocobalamin solution in presence of vitamins B and C. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2004. № 1. P. 19-24.
155. Зайченко А. В., Лыткин Д. В., Коваленко Е. Н. Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ в составе препарата Мильгамма ампулы. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2015. № 1. С. 106-109.
156. Effect of various halide salts on the incompatibility of cyanocobalamin and ascorbic acid in aqueous solution / M. Ichikawa, N. Ide, S. Shiraishi, K. Ono. *Chem. Pharm. Bull.* 2005. № 6. P. 688-690.
157. 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.
158. 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.
159. Снегирева Д. В., Алмакаєва 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.
160. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. *Х: Золоті сторінки, 2010.* С. 350-352.

161. Титова А. В. Вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных препаратов. Стандартизация и методы контроля : дис. докт. фарм. наук : 15.00.01 / ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России. М, 2006. 416 с.
162. Алмакаева 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.*
163. Громова О. А., Ребров В. Г. Сахарозаменители. Вопросы эффективности и безопасности применения. *Трудный пациент.* 2007. № 12. С. 47-49.
164. Корпачев В. В. Сахара и сахарозаменители. К: Книга плюс, 2004. 320 с.
165. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б. Проблемы коррекции органолептических свойств лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015. № 4 (13). С. 64-73.
166. 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.*
167. Snehurova D. V., Almaeva 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.
168. Saccharin and its salts / IARC Monographs, Vol. 73 [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono73-24.pdf> (дата звернення 24.11.18). Назва з екрану.
169. Технология и стандартизация лекарств. Сборник научных трудов / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. Х: РИРЕГ, 1996. 784 с.
170. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. Х: Золоті сторінки, 2010. С. 285-287.

171. 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.
172. Snehurova 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.
173. 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.*
174. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 770.
175. Beyler C. L., Hirschler M. M. *Handbook of Fire Protection Engineering*. Massachusetts, 2002. P. 110-131.
176. Технология лекарств промышленного производства: учебник для высш. студ. завед. в 2 ч / В. И. Чуешов. Винница: Новая книга, 2014. Ч. 1. 696 с.
177. 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.
178. 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.*
179. Алмакаєва Л. Г., Снегирьова Д. В. Лікарський засіб у вигляді орального розчину: пат. на корисну модель № 134684 України. № у 2019 00577; заявл. 21.01.2019; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10.
180. 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.

181. Менделевич В. Д., Соловьева С. Л. Неврология и психосоматическая медицина. М: ИД "Городец", 2016. 596 с.

182. Андреев Н.А., Моисеев В. С. Антагонисты кальция в клинической медицине. М: Фарммединфо, 1995. – 158 с.

183. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей / М.А. Школьникова и др. М: Медпрактика-М, 2002. 27 с.

# ДОДАТКИ

## Додаток А

Таблиця А.1

## Магнієвмісні лікарські засоби фармацевтичного ринку України

№ п/п	Код АТС	Торгова назва препарату	Лікарська форма	Виробник, країна	Міжнародна непатентована (аніон) назва	Доза магнію* (Mg <sup>2+</sup> ), мг		Фармакологічна дія
						разова	макс. добова	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A02	<i>Препарати для лікування кислотозалежних захворювань</i>						
	A02AD	Комбіновані препарати і комплексні сполуки алюмінію, кальцію і магнію						
1		«Алюмаг»	табл. № 30	Gedeon Richter, Угорщина	Магнію гідроксид	165	992	антацидна
2		«Гастал»	табл. № 24, 30, 48, 60	Teva, Ізраїль	-«-	125	1000	-«-
3		«Маалокс»	табл. № 20, 40, 80	Sanofi, Франція	-«-	165	992	-«-
			сусп. пак. 15 мл			248	1488	
			фл. 250 мл			249	1494	
4		«Реммакс-КВ»	табл. № 18	Київський вітамінний завод, Україна	Магнію карбонат	23	115	-«-
5		«Ренні»	табл. № 12, 24	Bayer, Німеччина	-«-	23	368	-«-
6		«Секрепат форте»	табл. № 50	Сперко, Україна	Магнію трисилікат гідратований	4	48	-«-
			сусп. пак. 10 мл № 30			9	37	

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7		«Аджифлокс»	табл. № 20	Agiо Pharmaceuticals Ltd, Індія	Магнію гідроксид	165	992	-«-
			сусп.д/орал. вжив. 15 мл № 30			248	1488	
8		«Алмагель»	сусп.фл. 170 мл	Balkan-pharma Trojan AD, Болгарія	-«-	146	2336	-«-
			пак. 10 мл № 10, 20					
	A02AF	Антациди з вітрогінними						
9		«Алмагель Нео»	сусп.фл. 170, 200 мл	Actavis Group, Ісландія	-«-	329	1975	-«-
			пак. 10 мл № 10, 20			329	1975	
	A02AX	Антациди в комбінаціях з іншими препаратами						
10		«Алмагель А»	сусп. фл. 170 мл	Balkan-pharma Trojan AD, Болгарія	-«-	146	2336	-«-
11		«Релцер»	гель фл. 180 мл	Glenmark, Індія	-«-	33	264	-«-
	A02BX62	Вісмуту субнітрат, комбінації						
12		«Вікаір»	табл. № 10, 20	Arterium, Україна	Магнію карбонат	70	210	в'язуче
13		«Вікалін»	табл. № 10, 20	-«-	-«-	70	210	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
14		«Вікалін»	табл. № 10	Агро-фарм, Україна	-«-	115	230	-«-
				Монфарм, Україна	Магнію карбонат основний	105	315	
	A05	<i>Засоби, які застосовуються при захворюваннях печінки і жовчних шляхів</i>						
	A05AX	<i>Інші препарати, які застосовуються при біліарній патології</i>						
15		«Холагол»	кр. фл. 10 мл	Тева, Ізраїль	Магнію саліцилат	0.001	0.01	холеретична, спазмолітична
	A06	<i>Лікарські засоби, які застосовуються для лікування закрепів</i>						
	A06AD	<i>Осмотичні послаблюючі засоби</i>						
16		«Магнію сульфат»	пор. пакет 10, 25 г, пор. д/р-ну д/орал. заст. 25 г. конт.	Віола, Істок Плюс, Україна	Магнію сульфат	1972	2464	послаблююча, жовчогінна
17		«Магнію сульфат»	р-н д/ін. 25% 5, 10 мл № 10	Arterium, Україна	-«-	99	493	седативна, спазмолітична, знеболююча, антидот
	A11	<i>Вітаміни</i>						
	A11AA	<i>Полівітаміни з мінералами, включно комбіновані</i>						
18		«Вігірон Сускапс»	капс. № 30	Мерпа, Німеччина	Магній**	3	3	полівітаміни з мінералами
19		«Елевіт пронаталь»	табл. № 30, 100	Bayер, Німеччина	-«-	100	100	-«-
20		«Берокка кальцій і магній»	табл. № 100	-«-	-«-	-«-	-«-	-«-
21		«Берокка плюс»	табл. № 30	-«-	-«-	-«-	-«-	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A11AA04	Полівітаміни з мікроелементами						
22		«Вітрум»	табл. № 30, 60, 100, 130	Unipharm, Греція	-«-	100	100	полівітаміни з мікроелементами
23		«Вітрум б'юті»	табл. № 10, 30, 60	-«-	-«-	50	50	-«-
24		«Вітрум кідз»	табл. № 30, 60, 100	-«-	-«-	40	40	-«-
25		«Вітрум прентал форте»	табл. № 15, 30, 60, 100	-«-	-«-	25	25	-«-
26		«Вітрум центурі»	табл. № 30, 100	-«-	-«-	100	100	-«-
27		«Вітрум юніор»	табл. № 30, 60	-«-	-«-	40	40	-«-
28		«Дуовіт»	табл. № 30, 40, 60	KRKA, Словаччина	Магнію лактат дигідрат (суміш ізомерів)	20	20	-«-
29		«Менопейс»	капс. № 30	Vitabiotics, Англія	Магній**	100	100	-«-
30		«Прегнакея»	капс. № 30, 90	-«-	-«-	150	150	-«-
31		«Супрадин»	табл. № 10	Bayer, Німеччина	-«-	5	5	-«-
32		«Береш гравіда»	табл. № 30	Beresh pharmaceuticals Ltd, Індія	-«-	125	125	-«-
33		«Віміфор мультивіт з бета-каротином»	табл. № 60	NBTY Inc., США	-«-	100	100	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
34		«Вітакап»	капс. № 10, 30, 100	Mega Lifesciences, Таїланд	Магнію оксид	0.3	0.3	-«-
35		«Мульти-табс класичний»	табл. № 30, 90	Ferrosan, Данія	Магній**	75	75	-«-
36		«Мульти-табс малюк максі»	табл. № 30, 60	-«-	-«-	25	25	-«-
37		«Мульти-табс школяр»	табл. № 30, 60	-«-	-«-	50	50	-«-
38		«Мульти-табс юніор»	табл. № 30	-«-	-«-	75	75	-«-
39		«Мультимакс кіндер»	табл. № 30, 60	Unipharm, Греція	-«-	10	10	-«-
40		«Мультимакс пренатал»	-«-	-«-	-«-	25	25	-«-
41		«Мультимакс юніор»	-«-	-«-	-«-	20	20	-«-
42		«Оліговіт»	табл. № 30	Galenika, Австралія	-«-	3	3	-«-
43		«Мульти-табс прегна комплекс»	табл. № 30	Ferrosan, Данія	-«-	100	100	-«-
44		«Теравіт»	табл. № 30	Sagmel, США	Магнію оксид	60	60	-«-
45		«Теравіт прегна»	табл. № 30, 60	-«-	-«-	90	90	-«-
	A11AB	Полівітамінні препарати з іншими добавками						
46		«Велвумен»	капс. № 30	Vitabiotics Ltd, Англія	Магній**	100	100	полівітаміни
47		«Вітрум б'юті еліт»	табл. № 10, 30, 60	Unipharm, Греція	-«-	50	50	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
48		«Вітрум енерджі»	-«-	-«-	-«-	40	40	-«-
49		«Перфектил»	капс. № 30	Vitabiotics Ltd, Англія	-«-	50	50	-«-
50		«Енергін»	капс. № 15	Glaxo Smith Kline, Англія	-«-	1	1	-«-
51		«Активал кід»	табл. № 30, 60	Beresh pharmaceuticals Ltd, Угорщина	-«-	75	75	-«-
52		«Мультитабс женьшень»	табл. № 30	Ferrosan, Данія	-«-	75	75	-«-
53		«Мультимакс геронтал»	табл. № 30, 60	Unipharm, Греція	-«-	10	10	-«-
54		«Теравіт антистрес»	табл. № 30, 60	Bayer, Німеччина	Магнію оксид	40	40	-«-
55		«Фарматон»	капс. № 30, 60	Boehringer Ingelheim, Німеччина	Магнію сульфат	10	10	-«-
	A11E C	Комплекс вітамінів групи В з мінералами						
56		«Магвіт В <sub>6</sub> »	табл. № 50	Glaxo Smith Kline, Польща, Omega Pharma, Бельгія	Магнію лактат дигідрат (суміш ізомерів)	48	192	вітамін В <sub>6</sub> з мінералами
57		«Магне-В <sub>6</sub> »	табл. № 50	Sanofi, Франція	Магнію лактат дигідрат (суміш ізомерів), магнію L-підолат	96	384	-«-
			р-н для орал. заст., амп. 10 мл № 10			100	400	
58		«Магне-В <sub>6</sub> преміум»	табл. № 15, 60	-«-	Магнію цитрат безводний	100	400	-«-



## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
59		«Магне-В <sub>6</sub> антистрес»	табл. № 60	-«-	-«-	70	240	-«-
60		«Магнікум»	табл. № 50	Київський вітамінний завод, Україна	Магнію лактат дигідрат (суміш ізомерів)	48	192	-«-
		«Магнікум антистрес»	табл. № 60		Магнію цитрат	70	240	
61		«Береш магній плюс В <sub>6</sub> »	табл. № 30, 60	Beresh pharmaceuticals Ltd, Індія	Магнію оксид важкий, магнію цитрат безводний	250	250	-«-
62		«Магнемакс- Здоров'я»	табл. № 30, 60	ФК Здоров'я, Україна	Магнію цитрат безводний	100	400	-«-
			р-н для орал. заст., фл. 10 мл № 1					
	A11JB	Вітаміни в комбінації з мінералами						
63		«Вітрум остеомаг»	табл. № 15, 30, 60	Unipharm, Греція	Магнію оксид	40	160	вітаміни з мінералами
64		«Магнефар В <sub>6</sub> »	табл. № 30, 60	Biofarm, Польща	Магнію гідроас- партат тетрагідрат (D,L-аспартат)	34	102	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	A12	Мінеральні добавки						
	A12CC	Препарати магнію						
65		«Аспаркам»	р-н д/ін, амп. 5 мл № 5, 10	Arterium, Галич- фарм, Україна	Магнію аспарагінат тетрагідрат (D,L- гідроаспарагінат)	33.7	135	кардіопротекторна, антиаритмічна, антидот
			табл. № 50			11.8	94.4	
66		«Аспаркам»	табл. № 10, 50	Червона Зірка, Луганський ХФЗ, Україна	-«-	11.8	94.4	-«-
67		«Аспаркам»	р-н д/ін, 5, 10 мл № 10	НІКО, Україна	-«-	34	102	-«-
68		«Аспаркам- Здоров'я»	табл. № 10, 50	ФК Здоров'я, Україна	-«-	11.8	94.4	-«-
69		«Аспаркам Фармак»	р-н д/ін, амп. 5, 10, 20 мл № 10	Фармак, Україна	Магнію аспарагінат дигідрат (L-гідроаспартат)	34	102	-«-
70		«Калію і магнію аспарагінат»	р-н д/інф. 100, 200 мл	Львів-діалік, Черкаси-Фарма, Україна	Магнію аспарагінат тетрагідрат (D,L-гідроаспартат)	134	201	-«-
71		«Панангін»	р-н д/ін. амп. 10 мл № 5	Gedeon Richter, Угорщина	Магнію аспарагінат б/в (D,L-гідроас- партат)	33.7	135	-«-
			табл. № 50			11.8	106	

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
72		«Біолектра магнезіум форте»	табл. шип. № 10, 20	Hermez Arzneimittel, Німеччина	Магнію оксид	243	486	мінеральні добавки
		«Біолектра магнезіум фортіссимум»			Магнію оксид, магнію карбонат	365	365	-«-
73		«Ритмокор»	капс. № 48	Астрафарм, Україна	Магнію глюконат (2,3,4,5,6-пента- гідроксиапронат)	300	1200	-«-
74		«Кормагезин 200»	р-н д/ін. амп. 10 мл № 10	Woerwag Pharma, Німеччина	Магнію сульфат гептагідрат	201.9	в залеж- ності від показань	-«-
		«Кормагезин 400»				403.8	-«-	
	<i>B01</i>	<i>Антитромботичні засоби</i>						
	<i>B01AC</i>	<i>Антиагреганти</i>						
75		«Кардіомагніл»	табл. п/о № 30, 100	Nucomed, Швейцарія	Магнію гідроксид	6.3	12.6	антитромботичне, антистенокардійне
		«Кардіомагніл форте»				12.6	38	
76		«Магнікор»	табл. № 30	Київський вітамінний Завод, Україна	-«-	12.6	126	-«-
77		«Кормагніл 75»	табл. № 20, 100	Фарма Старт, Україна	-«-	6.3	-«-	-«-
		«Кормагніл 150»				12.6	38	

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<i>B05</i>	<i>Кровозамінники і перфузійні розчини</i>						
	<i>B05BA</i>	Розчини для парентерального живлення						
78		«Аміносол Нео Е 10%»	р-н д/інф. фл. 500 мл	Нemofarm, Сербія	Магнію хлорид гексагідрат	в залежності від показань	170.1	парентеральне живлення
79		«Аміноплазмаль 10% Е»	р-н д/інф. фл. 500 мл	В. Braun, Німеччина	Магнію ацетат тетрагідрат	65	88.9	-«-
80		«Кабівен периферичний»	р-н д/інф. 1440, 1920, 2400 мл	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Німеччина	Магнію сульфат гептагідрат	248	361	-«-
	<i>B05BB</i>	Розчини, які застосовуються для корекції порушень електролітного балансу						
81		«Іоностерил»	р-н д/інф. фл. 500 мл	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Німеччина	Магнію ацетат тетрагідрат	в залежності від показань	в залежності від показань	плазмозамінник
82		«Стерофундін ISO»	р-н д/інф. фл. 500 мл	В. Braun, Німеччина	Магнію хлорид гексагідрат	-«-	-«-	віновлююче
83		«Хартмана розчин»	р-н д/інф. фл. 200, 400 мл	Інфузія, Україна	Магнію хлорид	-«-	71.7	-«-
84		«Електролітів-153 розчин»	р-н д/інф. фл. 200 мл	Фарматрейд, Україна	Магнію хлорид гексагідрат	-«-	1.07/кг	-«-
85		«Глікостерил Ф5»	-«-	Інфузія, Україна	-«-	-«-	0.9/кг	-«-
		«Глікостерил Ф10»						
	<i>B05XA</i>	Розчини електролітів						

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
86		«Магнію сульфат»	р-н д/ін. 25% 5, 10 мл № 10	Arterium, НІКО, Україна	Магнію сульфат	99	493	гіпотензивне
87		«Магнію сульфат-Дарниця»	-«-	Дарниця, Україна	-«-	252	не вказана	-«-
88		«Магнію сульфат»	р-н д/ін. 25% 5 мл № 10	Лекхім, Україна	-«-	в залежності від показань	1778	-«-
89		«Магнію сульфат»	р-н д/ін. 25% 5, 10 мл № 10	Юрія-Фарм, Україна	-«-	-«-	-«-	-«-
90		«Ксилат»	р-н д/інф. 200, 400 мл	Юрія-Фарм, Україна	Магнію хлорид	5	25	плазмозамінник, детоксикаційне
91		«Реосорбілакт»	р-н д/інф. 200, 250, 400, 500 мл	-«-	-«-	14	36	-«-
92		«Сорбілакт»	-«-	-«-	-«-	4	45	-«-
93		«Реамберин»	р-н д/інф. 200, 400 мл	Полісан, Росія	-«-	5.7	28.7	-«-

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	<i>C01</i>	<i>Кардіологічні препарати</i>						
	C01EB	<i>Інші кардіологічні препарати</i>						
94		«АТФ-лонг»	табл. 10, 20 мг № 40	Борщагівський ХФЗ, Україна	Калій-магнію аденозин трифосфат	1.72	6.88	кардіологічне
95		«АТФ-лонг»	р-н д/ін. 2%, 1 мл № 10	Біофарма, Росія	-«-	1.72	-	-«-
96		«АТФ-форте»	табл. 15, 30 мг № 40	Астра фарм, Україна	-«-	1.29	5.18	-«-
97		«Магнерот»	табл. 500 мг № 20, 50	Woerwag Pharma, Німеччина	Магнію оротат	65	195	-«-
98		«Кардіоаргінін- Здоров'я»	сироп фл. 50, 100 мл	ФК Здоров'я, Україна	Магнію аспарагінат дигідрат (L-гідроаспартат)	19	38	кардіоендотелійпро- текційне
			р-н д/ін. 5мл № 5, 10			12	24	
	<i>J01</i>	<i>Антибактеріальні засоби для системного застосування</i>						
	J01FA	<i>Макроліди</i>						
99		«Зетамакс»	гран. д/перор. вжив. 2 г	Pfizer Inc, США	Магнію гідроксид	-	-	антибактеріальне
	J01XE	<i>Похідні нітрофурану</i>						
100		«Фурамаг»	капс. 25, 50 мг № 10, 30	Олайн-фарм, Латвія	Магнію карбонат основний	-	-	-«-

Примітки:

1. \* – дози взяті з літератури [10] або розраховані за формулою:

$$m(Mg) = \frac{m(Mg-A\Phi I) \cdot M(Mg)}{M(Mg-A\Phi I)}, \quad (A.1)$$

де  $m(Mg)$  – маса магнію в лікарському засобі, мг;

$M(Mg)$  – молярна маса магнію, г/моль;

$M(Mg-A\Phi I)$  – молярна маса Mg-AΦI, г/моль;

$m(Mg-A\Phi I)$  – маса Mg-AΦI в лікарському засобі, мг;

2. \*\* – аніон не вказаний.

## Додаток Б

**Валідація методик кількісного визначення речовин в оральному розчині  
«Магліцимет»***Аспарагінова та глютамінова кислоти*

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення аспарагінової кислоти і глютамінової кислоти відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик и випробувань» ДФУ. Показано, що методика кількісного визначення аспарагінової кислоти і глютамінової кислоти методом РХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення аспарагінової кислоти і глютамінової кислоти.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення. Аспарагінова кислота, глютамінова кислота» для допусків вмісту  $\pm 5\%$  ( $\Delta A_s \leq 1.6\%$ ) в препараті *Магліцимет, оральний розчин* методом РХ. Отримане значення повної прогнозованої невизначеностей результатів  $\Delta_{A_s, \%} = 0.95\%$  для тесту «Кількісне визначення. Аспарагінова кислота, глютамінова кислота» не перевищує критичне значення  $\Delta_{A_{smax}} = 1.6\%$  ( $B = 5\%$ ). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення аспарагінової кислоти і глютамінової кислоти показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для аспарагінової кислоти (0.26 %) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6 %) (табл. Б.1).



Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.08 % для аспарагінової кислоти, що відповідає критерію статистичної незначущості систематичної похибки методики (табл. Б.1).

Таблиця Б.1

**Результати аналізу модельних розчинів аспарагінової кислоти і їх статистична обробка**

№ р-ну	Введено в% до концентрації розчину порівняння ( $X_i = C_i/C_{st}, \%$ )	Знайдено в% до концентрації розчину порівняння ( $Y_i = S_i/S_{st}, \%$ )	Знайдено в % до введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80.04	79.80	99.70
2	84.93	84.97	100.05
3	90.22	90.03	99.79
4	95.11	94.64	99.51
5	100.10	100.76	100.66
6	104.99	105.54	100.53
7	110.58	110.48	99.91
8	115.17	115.52	100.30
9	119.66	119.97	100.26
Середнє, $Z_{cp}, \%$			100.08
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \%$			0.14
$S_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \frac{(Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}}{n-1}}$			
Відносний довірчий інтервал $\Delta, \% = t(95\%, 8) \Delta s_z = 1.8595 \times 0.14$			0.26
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}, \%$			1.6
Оцінка збіжності:			$0.26 < 1.6$
Систематична похибка $\Delta =  Z_{cp} - 100  =$			0.08
Критерій незначущості систематичної похибки:			
1) Статистична незначущість: $\Delta/3 = 0.26/3 = 0.087 \quad 0.08 < 0.087$			Виконується
2) Практична незначущість: якщо не виконується 1), то $\leq 0.51 > 0.08$			Виконується
Загальний висновок про методику			<b>Коректна</b>

Для аспарагінової кислоти:

1) статистична незначимість:  $0.26 \% / 3 = 0.087 \% > 0.08 \%$ .

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.99971$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0.9981$ ) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями аспарагінової кислоти в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.1).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності для аспарагінової кислоти по 1-му критерію:  $a = |1.32959| \Delta 1.8946 \times S_a = |1.76|$  (Виконується) (табл. Б.2). Виконуються вимоги до  $RSD_0/b$ : для аспарагінової кислоти  $RSD_0/b = 0.35 \leq |0.84|$  (табл. Б.2). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таблиця Б.2

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої  
концентрації аспарагінової кислоти від її введеної концентрації**

Параметри	Значення	Критерій	Висновок
b	1.01429	-	-
S <sub>b</sub>	0.00918	-	-
a	-1.32959	1) $\leq 1.8946 \bullet S_a =  1.76 $ 2) якщо не виконується 1), то $\leq  2.6 $	Відповідає Відповідає
S <sub>a</sub>	0.92681	-	-
S <sub>r</sub> (RSD <sub>0</sub> )	0.35551	-	
S <sub>0</sub> (RSD <sub>0</sub> /b)	0.35	$\leq 0.84$	Відповідає
r	0.99971	$\geq 0.9981$	Відповідає

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для глютамінової кислоти (1.0 %) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6 %) (табл. Б.3).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.37 % для аспарагінової кислоти,

що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики (табл. Б.3).

Таблиця Б.3

**Результати аналізу модельних розчинів глютамінової кислоти і їх  
статистична обробка**

№ р-ну	Введено в% до концентрації розчину порівняння ( $X_i = C_i/C_{st}, \%$ )	Знайдено в% до концентрації розчину порівняння ( $Y_i = S_i/S_{st}, \%$ )	Знайдено в % до введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80.00	79.36	99.20
2	86.00	86.75	100.87
3	90.00	90.02	100.02
4	96.00	95.12	99.15
5	100.00	99.31	99.31
6	106.00	105.34	99.38
7	110.00	109.47	99.52
8	116.00	115.66	99.71
9	120.00	119.45	99.54
Середнє, $Z_{cp}, \%$			99.63
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \%$			0.54
$s_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \frac{(Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}}{n-1}}$			
Відносний довірчий інтервал $\Delta, \% = t(95\%, 8) \Delta s_z = 1.8595 \times 0.54$			1.0
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{As}, \%$			1.6
Оцінка збіжності:			1.0 < 1.6
Систематична похибка $\Delta =  Z_{cp} - 100  =$			0.37
Критерій незначущості систематичної похибки:			Не виконується
1) Статистична незначущість: $\Delta/3 = 1/3 = 0.33 \geq 0.37$			
2) Практична незначущість: якщо не виконується 1), то $\leq 0.51 > 0.37$			Виконується
Загальний висновок про методику			<b>Коректна</b>

Для глютамінової кислоти:

- 1) статистична незначимість:  $1.0 : 3 = 0.33 \% \leq 0.37 \%$ .
- 2) практична незначимість:  $0.51 > 0.37$ .

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.999402$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0.9981$ ) і підтверджують лінійність

залежності між взятими і знайденими кількостями аспарагінової кислоти в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.4).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності а для глютамінової кислоти по 1-му критерію:  $a = |0.9877| \Delta 1.8946 \times S_a = |2.53|$  (Виконується) (табл. 2.5). Виконуються вимоги до  $RSD_0/b$ : для глютамінової кислоти  $RSD_0/b = 0.5978 \leq |0.84|$  (табл. Б.4). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таблиця Б.4

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації глютамінової кислоти від її введеної концентрації**

Параметри	Значення	Критерій	Висновок
b	0.8469	-	-
S <sub>b</sub>	0.0132	-	-
a	0.9877	1) $\leq 1.8946 \bullet S_a =  2.53 $ 2) якщо не виконується 1), то $\leq 2.6 $	Відповідає Відповідає
S <sub>a</sub>	1.3332	-	-
S <sub>r</sub> (RSD <sub>0</sub> )	0.5063	-	-
S <sub>0</sub> (RSD <sub>0</sub> /b)	0.5978	$\leq 0.84$	Відповідає
r	0.999402	$\geq 0.9981$	Відповідає

Таким чином, методика кількісного визначення аспарагінової кислоти і глютамінової кислоти при проведенні тесту «Кількісне визначення. Аспарагінова кислота, глютамінова кислота» в препараті *Магліцимет, оральний розчин* методом РХ в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеності результатів аналізу аспарагінової кислоти та глютамінової кислоти не перевищують критичне значення.

### Магній

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення магнію відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик и випробувань» ДФУ\*. Показано, що методика кількісного визначення магнію методом комплексометричного титрування є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення магнію.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення. Магній» для допусків вмісту  $\pm 5\%$  ( $\Delta A_s \leq 1.6\%$ ) в препараті *Магліцимет, оральний розчин* методом комплексометричного титрування. Отримане значення повної прогнозованої невизначеності результатів  $\Delta_{AS, \%} = 0.80\%$  для тесту «Кількісне визначення. Магній» для магнію не перевищує критичне значення  $\Delta_{Asmax} = 1.6\%$  ( $B = 5\%$ ). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення магнію показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для магнію (0.16%) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6%) (табл. Б.5).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.27% для магнію, що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики.

Для магнію:

- 1) статистична незначимість:  $0.16\% : 3 = 0.053\% < 0.27\%$ ;

2) практична незначимість:  $0.67 \times 1.6 \% = 1.07\% > 0.27\%$ .

Таблиця Б.5

**Результати аналізу модельних розчинів і їх статистична обробка при  
кількісному визначенні магнію**

№ р-ну	Введено в % від номінального вмісту ( $X_i = C_{\text{теор}}/C_{\text{ном}}, \%$ )	Знайдено в % від номінального вмісту ( $Y_i = C_{\text{практ}}/C_{\text{ном}}, \%$ )	Знайдено в % від введеного $Z_i = 100 \times$ ( $Y_i/X_i$ )
1	79.80	79.87	100.09
2	84.80	85.06	100.31
3	89.80	90.26	100.51
4	94.80	94.81	100.01
5	99.80	100.00	100.20
6	104.80	105.19	100.37
7	109.80	110.39	100.54
8	114.80	114.94	100.12
9	119.80	120.13	100.27
Середнє, $Z_{cp}, \%$ =			100.27
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \%$ =			0.09
Відносний довірчий інтервал $\Delta_z = \frac{S_z(\%) \cdot t(95\%, n-1)}{\sqrt{k}} = \frac{S_z(\%) \cdot 1.8595}{\sqrt{3}} = S_z(\%) \cdot 1.07$			0.16
Критичне значення для збіжності результатів $1/3 \cdot \Delta_{As}, \%$			0.53
Систематична похибка $\Delta =  Z_{cp} - 100  =$			0.27
Критерій незначимості систематичної похибки $\delta\% \leq \frac{\Delta_z}{\sqrt{n}} = \frac{0.16}{3} = 0.053$			не виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta\% \leq \delta_{\max}\% = \frac{2}{3} \max \Delta_{As} = 1.07\% \quad 0.27 < 1.07$			виконується
Загальний висновок про методику			<b>Коректна</b>

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.999915$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0.99872$ ) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями магнію в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.6). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таким чином, методика кількісного визначення магнію при проведенні тесту «Кількісне визначення. Магній» в препараті *Магліцимет, оральний розчин* методом комплексометричного титрування в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеності результатів аналізу магнію не перевищують критичне значення.

Таблиця Б.6

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої  
концентрації магнію від його введеної концентрації**

Величина	Значення	Стандартне відхилення (SD)	Критерій статистичної незначимості ( $\leq 0.89 \cdot SD$ )	Критерій практичної незначимості	Висновок
a	0.1669	0.497777	$ a  \leq 0.44$		Відповідає
b	1.0044	0.004947			
$ b - 1 $	0.0044	0.004947	$ b - 1  \leq 0.0044$		Відповідає
$S_0$	0.191578			$\leq 0.49$	Відповідає
r	0.999915			$\geq 0.99872$	Відповідає
$r^2$	0.999655			$\geq 0.99744$	Відповідає
$\delta_{80}$	0.52			$\leq 1.07$	Відповідає
$\delta_{120}$	0.69			$\leq 1.07$	Відповідає
ПО		$3.3 \times SDa = 1.64$			
ПКО		$10 \times SDa = 4.98$			
Загальний висновок про лінійність					Відповідає

### Гліцин

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення гліцину відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик и випробувань» ДФУ\*. Показано, що методика кількісного визначення гліцину методом РХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що

пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення гліцину.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення. Гліцин» для допусків вмісту  $\pm 5\%$  ( $\Delta A_s \leq 1.6\%$ ) в препараті методом РХ. Отримане значення повної прогнозованої невизначеності результатів  $\Delta_{AS, \%} = 1.26\%$  для тесту «Кількісне визначення. Гліцин» для гліцину не перевищує критичне значення  $\Delta_{Asmax} = 1.6\%$  ( $B = 5\%$ ). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення гліцину показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для гліцину (0.15%) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6%) (табл. Б.7).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.13 % для гліцину, що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики:

Для гліцину:

- 1) статистична незначимість:  $0.15\% : 3 = 0.05\% < 0.13\%$ ;
- 2) практична незначимість:  $0.32 \times 1.6\% = 0.51\% > 0.13\%$ .

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.99966$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0.99872$ ) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями гліцину в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.8).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності а для гліцину по 1-му критерію:  $a = |0.504756| \leq 1.8946 \times S_a = |1.3530|$  (Виконується) (табл. Б.8). Виконуються вимоги до  $RSD_0/b$ : для гліцину  $RSD_0/b = 0.2684 \leq |1.69|$  (табл. Б.8). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої



речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таблиця Б.7

**Результати аналізу модельних розчинів гліцину і їх  
статистична обробка**

№	Введено в % від номінального вмісту ( $X_{i, \text{факт.}} \%$ )	Знайдено в % від номінального вмісту ( $Y_i \%$ )	Знайдено в % від введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80.46	80.33	100.16
2	85.80	85.64	100.19
3	91.14	91.01	100.14
4	96.48	96.43	100.05
5	100.82	100.57	100.25
6	105.17	105.13	100.04
7	110.51	110.11	100.36
8	115.85	115.46	100.34
9	120.19	120.66	99.61
Середнє, $Z_{cp}, \% =$			100.13
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \% =$			0,08
Відносний довірчий інтервал $\Delta, \% = t(95\%, 8) \times s_z = 1.8595 \times s_z =$			0.15
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta, \% =$			3,2
Систематична похибка $\delta =  Z_{cp} - 100  =$			0,13
Критерій незначимості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta / 3 = 0.1471 / 3 = 0.0490 < 0.13$			Не виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 0.51 > 0.13$			Виконується
Загальний висновок про методику			<b>Коректна</b>

Таблиця Б.8

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої  
концентрації гліцину від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
$b$	1.00382			
$S_b$	0.00703			
$a$	-0.50475	$\leq 1.8946 \times S_a =  1.3530 $	$\leq  1.28 $	відповідає за 1-им критерієм
$S_a$	0.71415			
$RSD_0$	0.26939			
$RSD_0/b$	0.2684	$\leq  1.69 $		відповідає
$r$	0.99966	$\geq  0.99872 $		відповідає

Таким чином, методика кількісного визначення гліцину при проведенні тесту «Кількісне визначення. Гліцин» в препараті методом РХ в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеності результатів аналізу гліцину не перевищують критичне значення.

#### *Метилкобаламін*

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення метилкобаламіну відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик и випробувань» ДФУ\*. Показано, що методика кількісного визначення метилкобаламіну методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення метилкобаламіну.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення. Метилкобаламін» для допусків вмісту  $\pm 10\%$  ( $\Delta A_s \leq 3.2\%$ ) в препараті методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях. Отримане значення повної прогнозованої невизначеностей результатів  $\Delta_{AS}, \% = 0.88\%$  для тесту «Кількісне визначення. Метилкобаламін» не перевищує критичне значення  $\Delta_{Asmax} = 3.2\%$  ( $B = 10\%$ ). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення метилкобаламіну показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для метилкобаламіну

(0.78%) менше критичного значення для збіжності результатів (3.2%) (табл. Б.9). Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій статистичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.06% для метилкобаламіну, що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики:

Для метилкобаламіну:

1) статистична незначимість:  $0.78\% : 3 = 0.26\% > 0.06\%$

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.99962$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0,9971$ ) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями метилкобаламіну в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.9).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності а для метилкобаламіну по 1-му критерію:  $a = |-0.40444| \leq 1.8946 \times S_a = |1.99|$  (Виконується) (табл. Б.10). Виконуються вимоги до  $RSD_{\sigma/b}$ : для метилкобаламіну  $RSD_{\sigma/b} = 0.40200 \leq |1.69|$  (табл. Б.10). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таблиця Б.9

### Результати аналізу модельних розчинів метилкобаламіну і їх статистична обробка

№	Введено в % від номінального вмісту ( $X_i, \text{факт.}, \%$ )	Знайдено в % від номінального вмісту ( $Y_i, \%$ )	Знайдено в % від введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
	2	3	4
1	80.00	79.87	99.84
2	85.00	84.47	99.37
3	90.00	90.59	100.65
4	95.00	94.90	99.89

Продовж. табл. Б.9

5	100.00	100.74	100.74
6	105.00	104.91	99.92
7	110.00	110.05	100.04
8	115.00	115.09	100.08
9	120.00	120.03	100.03
Середнє, $Z_{cp}$ , % =			100.06
Відносне стандартне відхилення, $s_z$ , % =			0.42
Відносний довірчий інтервал $\Delta$ , % = $t(95\%, 8) \times s_z = 1.8595 \times s_z =$			0.78
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta$ , % =			3.2
Систематична похибка $\delta =  Z_{cp} - 100  =$			0.06
Критерій незначимості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta / 3 = 0.78 / 3 = 0.26 > 0.06$			Виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 1.02 > 0.06$			Виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця Б.10

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої  
концентрації метилкобаламіну від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
$b$	1.00477			
$S_b$	0.01043			
$a$	$ -0.40444 $	$\leq 1.8946 \times S_a =  1.99 $	$\leq  1.28 $	відповідає за 1-им критерієм
$S_a$	1.05158			
$RSD_0$	0.40392			
$RSD_0/b$	0.40200	$\leq  1.69 $		відповідає
$r$	0.99962	$\geq  0.9971 $		відповідає

Таким чином, методика кількісного визначення метилкобаламіну при проведенні тесту «Кількісне визначення. Метилкобаламін» в препараті методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій ділянці спектру в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеності результатів аналізу метилкобаламіну не перевищують критичне значення.

*Калію сорбат*

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення калію сорбату відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик и випробувань» ДФУ\*. Показано, що методика кількісного визначення калію сорбату методом РХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення калію сорбату.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення. Калію сорбат» для допусків вмісту  $\pm 5\%$  ( $\Delta A_s \leq 1.6\%$ ) в препараті методом ВЕРХ. Отримане значення повної прогнозованої невизначеностей результатів  $\Delta A_s, \% = 1.13\%$  для тесту «Кількісне визначення. Калію сорбат» для калію сорбату не перевищує критичне значення  $\Delta A_{smax} = 1.6\%$  ( $B = 5\%$ ). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення калію сорбату показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для калію сорбату (0.97%) менше критичного значення для збіжності результатів (1.6%) (табл. Б.11).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0.47% для калію сорбату, що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики:

Для калію сорбату:

- 1) статистична незначимість:  $0.97\% : 3 = 0.32\% < 0.47\%$ ;
- 2) практична незначимість:  $0.32 \times 1.6\% = 0.51\% > 0.47\%$ .

Високі значення коефіцієнтів кореляції ( $r = 0.9993$ ) задовольняють вимогам критерію прийнятності ( $r = 0.99872$ ) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями калію сорбату в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. Б.12).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності а для калію сорбату по 1-му критерію:  $a = |1.10222| \leq 1.8946 \times S_a = |2.69|$  (Виконується) (табл. Б.12). Виконуються вимоги до  $RSD_{\sigma/b}$ : для калію сорбату  $RSD_{\sigma/b} = 0.5548 \leq |1.69|$  (табл. Б.12). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення.

Таблиця Б.11

**Результати аналізу модельних розчинів калію сорбату і їх  
статистична обробка**

№	Введено в % від номінального вмісту ( $X_i, \text{факт.}, \%$ )	Знайдено в % від номінального вмісту ( $Y_i, \%$ )	Знайдено в % від введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80.80	80.58	99.73
2	85.85	85.61	99.72
3	90.90	90.50	99.56
4	95.95	95.15	99.17
5	101.00	101.70	100.69
6	106.05	104.78	98.81
7	111.10	110.38	99.35
8	116.15	115.54	99.47
9	121.20	120.34	99.29
Середнє, $Z_{cp}, \%$ =			99.53
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \%$ =			0.52
Відносний довірчий інтервал $\Delta, \% = t(95\%, 8) \times s_z = 1.8595 \times s_z =$			0.97
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta, \% =$			1.6
Систематична похибка $\delta =  Z_{cp} - 100  =$			0.47
Критерій незначимості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta / 3 = 0.97 / 3 = 0.32 > 0.47$			Не виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 0.51 > 0.47$			Виконується
Загальний висновок про методику			<b>Коректна</b>

Таблиця Б.12

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої  
концентрації калію сорбату від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
$b$	0.98422			
$S_b$	0.01396			
$a$	1.10222	$\leq 1.8946 \times S_a =  2.69 $	$\leq  1.28 $	відповідає за 1-им критерієм
$S_a$	1.42169			
$RSD_0$	0.54609			
$RSD_0/b$	0.5548	$\leq  1.69 $		відповідає
$r$	0.9993	$\geq  0.99872 $		відповідає

Таким чином, методика кількісного визначення калію сорбату при проведенні тесту «Кількісне визначення. Калію сорбат» в препараті методом РХ в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеності результатів аналізу калію сорбату не перевищують критичне значення.

## Додаток В

**Анкета для споживачів**

*Шановний відвідувач аптеки! Національний фармацевтичний університет здійснює соціологічне опитування населення. Вашій увазі пропонується анкета. Просимо Вас відповісти на задані питання. Заздалегідь вдячні Вам за співпрацю! Анонімність гарантується!*

1. Ваше місце проживання:

місто \_\_\_\_\_

область \_\_\_\_\_

2. Ваш вік :

- до 18 років;
- 18-30 років;
- 31-49 років;
- 50-64 років;
- старше 65 років.

3. Ваша стать:

- чоловік;
- жінка.

4. Який рівень освіти ви маєте:

- вища;
- незакінчена вища;
- середня спеціальна;
- середня;
- неповна середня.

5. Як часто ви відвідуєте аптеку:

- по мірі необхідності;
- декілька раз на тиждень;
- від 1 до 5 раз у місяць;
- 1 раз в 2 місяця.



6. Скільки, всередньому, коштів на придбання ліків ви витрачаєте на місяць?

- до 50 грн;
- від 50 до 100 грн;
- від 100 до 200 грн
- більше 200 грн.

7. Яким виробникам Ви віддаєте перевагу?

- вітчизняним;
- зарубіжним;
- країна-виробник не має значення.

8. Які з наведених препаратів ви приймали або чули?

*Анкета В.1*

№	Препарат	Приймали	Чули
1.	«Вігірон Сускапс»		
2.	«Елевіт пронаталь»		
3.	«Берока»		
4.	«Вітрум»		
5.	«Дуовіт»		
6.	«Менопейс»		
7.	«Прегнакея»		
8.	«Супраділ»		
9.	«Мульти-табс»		
10.	«Оліговіт»		
11.	«Теравіт»		
12.	«Фарматон Кідді»		
13.	«Аспаркам»		
14.	«Магне-В <sub>6</sub> »		
15.	«Магнікум»		

*Продовж. анкети В.1*

16.	«Магнікум антистрес»		
17.	«Береш магній плюс В <sub>6</sub> »		
18.	«Магнемакс-Здоров'я»		
19.	«Магнефар В <sub>6</sub> »		
20.	«Магвіт В <sub>6</sub> »		
21.	«Панангін»		
22.	«Калію та магнію аспарагінат»		
23.	«Біолектра магнезіум»		
24.	«Рітмокор»		

## Додаток Г

## 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. Snehrova D. V., Almakaeva 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. Snehrova D. V., Almakaeva 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. Snehrova 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. № u 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. Alмакаева, 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. Alмакаева. *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. Алмакаева 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., Алмакаева 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., Алмакаева 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., Алмакаева 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. Алмакаева 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.*

Продовж. дод. Г

### Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 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* (№9, 2015 р., форма участі – публікація тез).
2. Technology parameters development of magnesium S-lactate dihydrate production from technical products / D. V Snegirova, V. P. Snegirov, L. G. Almackaeva, N. Y. Bevz. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (Харків, 23 квітня 2015 р., форма участі – публікація тез).
3. 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. Almackaeva. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів* (Харків, 21 квітня 2016 р., форма участі – публікація тез).
4. Алмакаева 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, форма участі – публікація тез).
5. Снегирьова Д. В., Алмакаева Л. Г. Оральні розчини на основі солей магнію. *Millennium science: Proceedings of XV International scientific conference*, Morrisville, February 16, 2018, форма участі – публікація тез).
6. Снегирьова Д. В., Алмакаева 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., форма участі – публікація тез).

7. 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., форма участі – публікація тез).

8. 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, форма участі – публікація тез).

9. 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., форма участі – публікація тез).

10. 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., форма участі – публікація тез).

11. 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., форма участі – публікація тез).

12. 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, форма участі – публікація тез).



Додаток Д

## Патент України на корисну модель





Додаток Е

**Акти впровадження**

ЗАТВЕРДЖУЮ:  
 ГОЛОВА ПРАВЛІННЯ  
 ПрАТ ФФ «ВІОЛА»  
 ЧАНЧИКОВ О.М.  
 17 січня 2020 р.

АКТ

**впровадження в промислове виробництво лікарського засобу  
 «Магліцимет», оральний розчин у флаконах по 100 мл**

На основі виконання плану НДР з науково-технічного забезпечення організації впровадження нових лікарських засобів на Приватному Акціонерному Товаристві Фармацевтична Фабрика «ВІОЛА» (ПрАТ ФФ «ВІОЛА») в промислових умовах цеху рідких лікарських засобів та цеху фасування лікарських засобів в період 16-17 січня 2020 року апробована технологія виробництва орального розчину. Напрацьовані зразки лікарського засобу «Магліцимет», оральний розчин у флаконах по 100 мл відповідають вимогам проекту МКЯ. Препарат включено до перспективного плану промислового виробництва на 2020-2021 роки.

Від ПрАТ ФФ «ВІОЛА»:

Від НФаУ:

Директор з якості

Аспірант

Н.В. Кандибей

Д.В. Снегирьова

Директор з виробництва

Науковий керівник

С.М. Феклістов

Л.Г. Алмакаєва

Продовж. дод. Е

**ЗАТВЕРДЖУЮ:**  
**Виконавчий Директор УК**  
**Черкаси ТОВ "ЮРІЯ-ФАРМ"**  
 \_\_\_\_\_ Шевчук В.А.  
 20 лютого 2020 р.

**АКТ**

**апробації промислового виробництва лікарського засобу**  
**на основі солей магнію «Маг-М6693»,**  
**оральний розчин в полімерних ампулах по 10 мл.**

В промислових умовах виробничої дільниці № 1, ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» м. Черкаси в період з 19 по 20 лютого 2020 року апробована технологія виробництва орального розчину на основі солей магнію «Маг-М6693» полімерних ампулах по 10 мл по технології Blow-Fill-Seal (позиція обладнання ГФ-433). Напрацьовані зразки лікарського засобу «Маг-М6693» оральний розчин в полімерних ампулах відповідають вимогам проекту МКЄ. Препарат включено до перспективного плану промислового виробництва на 2020-2021 роки.

Від ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ»:

Директор з виробництва

Директор з якості

Директор з досліджень та розробок

Від НФаУ:

Аспірант

Д.В.Снегирьова

Науковий керівник

Л.Г.Алмакаєва

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор  
з наукової роботи та інновацій  
Національного медичного  
університету імені О. О.

Богомольця,  
д. мед. н., проф. С. В. Земсков



2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та стандартизація технології комбінованого орального розчину з солями магнію.

**2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і аромології, здобувач Снегирьова Д.В.

**3. Джерела інформації:**

- Snehyrova D. V. Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methylcobalamin / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva. // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2019. – №11 (2). – С. 310–313.

- Snehyrova D. V. Selection of flavoring agents and primary packaging for the combined oral solution named «Maglycimet» / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva. // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». – 2019. – №2 (18). – С. 4–9.

- Snehyrova D. V. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™ / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva, O. S. Kran. // Czech and Slovak Pharmacy. – 2019. – №68. – С. 119–124.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри аптечної та промислової технології ліків за темою «Виробництво рідких лікарських засобів».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 н.р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри аптечної та  
промислової технології ліків  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця, д. фарм. н., доц.

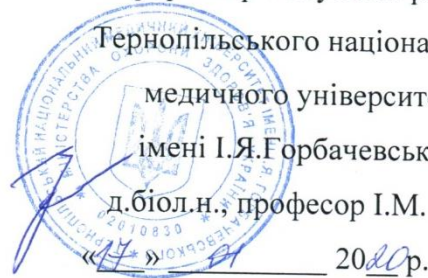
Ж. М. Полова



Продовж. дод. Е

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського національного  
медичного університету  
імені І.Я.Горбачевського  
д.біол.н., професор І.М. Кліщ



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та стандартизація технології орального розчину в однодозових ампулах з магнію лактатом, магнію підолатом та піридоксину гідрохлоридом.
2. **Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і ароматології, здобувач Снегирьова Д.В.
3. **Джерела інформації:**
  - Снегирева Д. В. Выбор технологических параметров приготовления орального раствора на основе солей магния лактата и магния пидолата / Д. В. Снегирева, Л. Г. Алмакаева. // Фармаком. – 2019. – №1/2. – С. 48–54.
4. **Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків за темою «Виробництво рідких лікарських засобів».
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 н.р.
6. **Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

Завідувач кафедри управління та  
економіки фармації з технологією ліків  
Тернопільського державного медичного  
університету імені І.Я. Горбачевського,  
д.фарм.н., професор

Т.А. Groshoviy

Продовж. дод. Е

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 проф. В.О. Туманський



\_\_\_\_\_ 2020р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та стандартизація технології комбінованого орального розчину з солями магнію.
- 2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології та аромології, здобувач Снегирьова Д.В.
- 3. Джерела інформації:**
  - Снегирева Д. В. Выбор технологических параметров приготовления орального раствора на основе солей магния лактата и магния пидолата / Д. В. Снегирева, Л. Г. Алмакаева. // Фармаком. – 2019. – №1/2. – С. 48–54.
- 4. Впроваджено:** У науковий та навчальний процес кафедри технології ліків за темою «Виробництво рідких лікарських засобів».
- 5. Термін впровадження:** 01.09.2019-01.01.2020 н.р.
- 6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у науковий та навчальний процес кафедри.

**Завідувач кафедри технології ліків  
 Запорізького державного медичного університету,  
 д.фарм.н., професор**

  
**В.В. Гладишев**

Продовж. дод. Е

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
чл. кор. НАМН України,  
проф. М.Р. Гжеройський



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Розробка складу та стандартизація технології орального розчину у флаконах з магнію аспарагіном, магнію глутаміном, гліцином та метилкобаламіном.

**2. Установа, автор:** Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і ароматології, здобувач Снегірьова Д.В.

**3. Джерела інформації:**

- Snehyrova D. V. Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methylcobalamin / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2019. – №11 (2). – С. 310–313.

- Snehyrova D. V. Selection of flavoring agents and primary packaging for the combined oral solution named «Maglycimet» / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva // Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». – 2019. – №2 (18). – С. 4–9.

- Snehyrova D. V. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™ / D. V. Snehyrova, L. G. Almakaeva, O. S. Kran // Czech and Slovak Pharmacy. – 2019. – №68. – С. 119–124.

**4. Впроваджено:** У навчальний та науковий процес кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при вивченні теми з промислової технології лікарських засобів «Виробництво рідких лікарських засобів».

**5. Термін впровадження:** 2019-2020 н.р.

**6. Ефективність впровадження:** Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень включено у навчальний процес кафедри.

*Відповідальні за впровадження:*

Доцент кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького

К.Ф. Ващенко

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
к.фарм.н., доцент

С.Б. Білоус