

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ КИЇВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра промислової фармації

Дипломна магістерська робота

на тему: «Вплив фізико-хімічних властивостей меглюміну та трометамолу
на якість лікарських засобів»

Виконала: студентка групи МГХФ-20

Спеціальності 226 – Фармація, промислова
фармація

О.М. Оніщук

Керівник доц. Т.А Пальчевська

Рецензент проф. О. П. Баула

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Спеціальність 226 Фармація, промисловафармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри промислової
фармації, доктор фарм. наук,
професор В.В. Страшний
“ ” _____ 2021 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТКИ

ОНИЩУК ОКСАНИ МИКОЛАЇВНИ

Тема роботи: *«Вплив фізико-хімічних властивостей меглюміну та трометамолу на якість лікарських засобів»*

1. Науковий керівник роботи Пальчевська Тетяна Андріївна, к.х.н., доц.
затверджені наказом вищого навчального закладу від від “04” жовтня 2021р. №286

2. Строк подання студентом проєкту _____

3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, патенти, каталоги технологічного обладнання, аналізи досліджень, стандарти щодо розробки та виробництва лікарських засобів.

4. Зміст дипломної роботи:

Вивчення основних характеристик існуючих лікарських засобів, що містять такі допоміжні речовини як меглюмін та трометамол; вплив їх фізико-хімічних властивостей на біодоступність фармацевтичних препаратів; аналіз технологій та нормативної бази за темою магістерської роботи; висновки та рекомендації.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи (проєкту) або магістерської дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Теоретичний	к.х.н, доцент Пальчевська Т.А.		
Дослідницько-аналітичний	к.х.н, доцент Пальчевська Т.А.		
Проектно-рекомендаційний	к.х.н, доцент Пальчевська Т.А.		

7. Дата видачі завдання _____ 20 вересня 2021

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Терміни виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09 – 27.09.2021	
2	Розділ 1	28.09. – 11.10.2021	
3	Розділ 2	12.10 – 25.10.2021	
4	Розділ 3	26.10 - 08.11.2021	
5	Висновки	09.11.-15.11.2021	
6	Оформлення ДМР (чистовий варіант)	16.11.-22.11.2021	
7	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування	23.11.-02.12.2021	
8	Перевірка ДМР на наявність ознак плагіату	03.12-05.12.2021	
9	Подання ДМР у відділ магістратури для перевірки виконання додатку до індивідуального навчального плану	05.12-07.12.2021	

Студентка

_____ Оксана ОНІЩУК

Науковий керівник роботи

_____ Тетяна ПАЛЬЧЕВСЬКА

Директор НМЦУПФ

_____ Олена ГРИГОРЕВСЬКА

АНОТАЦІЯ

Оніщук О. М. Вплив фізико-хімічних властивостей меглюміну та трометамолу на якість лікарських засобів. – Рукопис

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація. Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2021 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено вивченню фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин: меглюмін (МГА) і трометамол (ТММ) та їх впливу на якість готових форм лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп.

Робота виконувалася в лабораторії на базах Інституту фізичної хімії ім. Л. В. Писаржевського НАН України та Київського національного університету технологій та дизайну.

В ході роботи проведений систематичний аналіз літературних джерел щодо класифікації допоміжних речовин та їх застосування у фармації; вивчені умови синтезу МГА та ТММ, вплив їх фізико-хімічних властивостей на біодоступність лікарських препаратів; досліджена каталітична активність гетерогенізованого каталізатора на основі паладію в реакції синтезу меглюміну.

Результати дипломної роботи представлені в науковій статті у Фармацевтичному журналі (м. Київ, 2021 р.) та тезах на III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects» 15-16 квітня 2021 р., м. Харків, Національний фармацевтичний університет.

Ключові слова: допоміжні речовини, меглюмін, трометамол, біодоступність.

ABSTRACT

Onischuk O.N. Influence of the physicochemical properties of meglumine and trometamol on the quality of medicines.–Manuscript

Degree Master's work in specialty 226 –Pharmacy, industrial pharmacy”.– Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2021.

The master's thesis is devoted to the study of physicochemical properties of excipients: meglumine (MGA) and trometamol (TMM) and their impact on the quality of finished forms of drugs of different pharmacotherapeutic groups.

The work was performed in the laboratory on the basis of the Institute of Physical Chemistry. LV Pisarzhevsky NAS of Ukraine and Kyiv National University of Technology and Design.

In the course of the work a systematic analysis of literature sources on the classification of excipients and their use in pharmacy; the conditions of synthesis of MGA and TMM, influence of their physical and chemical properties on bioavailability of drugs are studied; the catalytic activity of a heterogeneous palladium-based catalyst in the meglumine synthesis reaction was investigated.

The results of the thesis are presented in a scientific article in the Pharmaceutical Journal (Kyiv, 2021) and abstracts at the III scientific-practical Internet conference with international participation "Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects" April 15-16, 2021 ., Kharkiv, National University of Pharmacy.

Key words:excipients, meglumine, trometamol, bioavailability.

Перелік умовних позначень, скорочень

АФІ-активний фармацевтичний інгредієнт;

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія;

ГЛЗ-готовий лікарський засіб;

ДР – допоміжна речовина;

ДФУ - Державна Фармакопея України;

ЛЗ-лікарський засіб; МКЯ–

метод контролю якості;

МГА- меглюмін;

КОС-кисотно-основний стан;

ТММ- трометамол;

ТШХ - тонкошарова хроматографія;

GMP-Належна виробнича практика;

ВООЗ-Всесвітня організація охорони здоров'я;

МОЗ-Міністерство охорони здоров'я.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
Допоміжні речовини у фармації	9
Класифікація допоміжних речовин	17
Меглюмін і трометамол складові частини лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп.....	40
Фізико-хімічні властивості меглюміну і трометамолу	44
Висновки до розділу 1	48
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДНИЦЬКО-АНАЛІТИЧНИЙ: ВИВЧЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ МЕГЛЮМІНУ ТА ТРОМЕТАМОЛУ	49
Промислові способи отримання меглюміну та трометамолу	49
Фармакологічна активність меглюміну та трометамолу	55
Застосування тонкошарової хроматографії у фармації	60
Хроматографічний аналіз N-метилглюкаміна	62
Висновки до розділу 2	68
РОЗДІЛ 3. ПРОЕКТНО-РЕКОМЕНДАЦІЙНИЙ: ТЕХНОЛОГІЧНІ СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА МЕГЛЮМІНУ ТА ТРОМЕТАМОЛУ	70
3.1 Технологічна схема виробництва меглюміна, загальні характеристики	70
Загальні характеристики виготовлення меглюміна у лікарській формі порошку	71
Технологічна схема виробництва трометамолу, загальні характеристики	75
Виробництво трометамолу в формі парантеральних лікарських засобів	76
Валідація методу тонкошарової хроматографії	83
Висновки до розділу 3	91
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	95
ДОДАТКИ	102

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні у багатьох країнах світу склався системний підхід до оцінки безпеки не лише активних, але й допоміжних речовин (ДопР). При виробництві фармацевтичних препаратів ДопР можуть обумовлювати надзвичайно широкий спектр їх властивостей та підвищуючи їх ефективність. Без допоміжних речовин було б неможливим розроблення та виробництво новітніх терапевтичних систем різного призначення. Експериментально була встановлена здатність допоміжних речовин змінювати характер і силу терапевтичної ефективності активних і фармацевтичних інгредієнтів, а, отже, і фармацевтичного препарату в цілому.

Допоміжні речовини з високою активністю це один з найвпливовіших біофармацевтичних факторів на біодоступність та терапевтичну ефективність лікарських засобів.

Особливу роль допоміжні речовини проявляють у препаратах, що застосовуються з використанням малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Пошук нових ЛЗ привів до застосування кандидатів в АФІ з більшою ліпофільністю, високою молекулярною масою та низькою розчинністю у воді.

Можна поліпшити швидкість розчинення слабокислих та основних АФІ за допомогою функціональних допоміжних речовин, що регулюють рН. Науковий інтерес викликають ДопР лужного характеру, наприклад меглюмін (МГА) та трометамол (ТММ), які, регулюючи рН, поліпшують розчинність та біодоступність слабокислих АФІ завдяки утворенню водорозчинних солей за рН 7–10.

Завдяки різноплановим функціональним можливостям МГА та ТММ, їх введено до складу рентгеноконтрастних препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, які впливають на метаболічні процеси тощо. Дослідження властивостей меглюміну та трометамолу є актуальною задачею.

Специфічною рисою вказаних ДопР є здатність утворювати водорозчинні комплекси зі значною кількістю нерозчинних або мало розчинних АФІ, завдяки

чому широке медичне застосування має ряд ЛЗ, що містять водорозчинні солі з цими речовинами.

Відомо, що застосування всіх нестероїдних протизапальних препаратів часто може супроводжуватися побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. Введення до їх складу трометамолу або меглюміну знижує протікання побічних подій.

Для поліпшення властивостей діагностичних препаратів використовують як трометамол, так і меглюмін.

Метою роботи є проведення аналізу літературних даних щодо фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей меглюміну (МГА) та трометамолу (ТММ); узагальнення їх функціональних призначень під час розробки лікарських засобів із заданими фармако-технологічними параметрами.

Об'єкт дослідження – допоміжні речовини – меглюмін і трометамол.

Предмет дослідження – фізико-хімічні властивості меглюміну та трометамолу та їх вплив на якість лікарських засобів.

Методи дослідження Інформаційний, бібліографічний пошук, системний підхід та узагальнення, щодо аналізу фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин: трометамол і меглюмін, у складі ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, для встановлення впливу їх характеристик на якість фармацевтичних препаратів.

Наукова новизна роботи. На підставі вивчення фізико-хімічних властивостей допоміжних речовин були запропоновані технологічні схеми виробництва: порошку меглюміна з низьким вмістом ендотоксинів та трометамолу в формі парентерального лікарського засобу. Розроблений концептуальний GMP-проект технології промислового виробництва нового лікарського засобу з меглюміном та трометамолом, що відповідає сучасним вимогам GMP у виборі технологічного обладнання та визначено критичні параметри технологічного процесу.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ:

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Допоміжні речовини у фармації

Значення фармацевтичної науки в системі охорони здоров'я надзвичайно велике. При наданні медичної допомоги фахівці медичної галузі у 90% випадків застосовують медикаментозне лікування і використовують лікарські препарати (ЛП).

Підкреслюючи значення фармакотерапії, всесвітньо відомий лікар-фізіолог І.П. Павлов відмічав, що ліки – це універсальне знаряддя в руках у лікаря, без яких не обходиться ні одне медичне втручання.

Проте, навіть найкраща фармацевтична система у світі має невелику цінність без відповідної системи доставки [1]. Сьогодні ліки доступні у багатьох лікарських формах (ЛФ), включаючи таблетки, капсули, пероральні рідини, креми та гелі для місцевого застосування, трансдермальні пластирі, ін'єкційні продукти, імплантанти, офтальмологічні продукти, назальні засоби, інгалятори та супозиторії. Фармацевтичні допоміжні речовини – це речовини, які включені у лікарську форму лікарських засобів (ЛЗ) не для їх прямої терапевтичної дії, а для сприяння виробничому процесу, для захисту, підтримки або підвищення стабільності або для біодоступності чи прийнятності для пацієнтів. Вони також можуть допомогти у ідентифікації продукту та підвищити загальну безпеку або функціональність виробу під час зберігання або використання [2].

Тисячі різних допоміжних речовин використовуються в ЛЗ і складають в середньому близько 90% кожного продукту. За оцінками галузевих експертів, вони становлять ринкову вартість 3 мільярди євро (майже 4 мільярди доларів), що становить 0,5% загального фармацевтичного ринку [3].

Допоміжні речовини були визначені багатьма способами, в тому числі як інертні речовини, що використовуються як носії, та розріджувачі для ліків. Проблема з цим визначенням полягає в тому, що за останні роки допоміжні речовини виявилися будь-чим, але не інертними, не тільки володіючи здатністю реагувати з іншими інгредієнтами у складі, але й викликаючи у пацієнтів побічні

реакції та гіперчутливість. Вони варіюються від легкої висипки до потенційно небезпечної для життя реакції. Різні марки одного і того ж препарату можуть містити різні допоміжні речовини, особливо консерванти та барвники. Інформація про споживчі лікарські засоби містить перелік допоміжних речовин, а інформацію про безпеку окремих допоміжних речовин можна знайти в довідниках про лікарські засоби[4].

ДР варіюються від інертних і простих до активних і складних речовин, які важко охарактеризувати. Традиційно допоміжні речовини часто були структурно простими, біологічно інертними та природного походження, такими як кукурудза, пшениця, цукор та мінерали. З появою та еволюцією нових систем доставки ЛЗ було розроблено багато нових і дедалі складніших ДопР. Інертна та нешкідлива природа більше не є ознакою ЛФ. Багато ДопР є потенційними токсичними речовинами у високих дозах для тварин, але безпечні для людей у терапевтичних дозах, включаючи широко використовувані ДопР, такі як циклодекстрини, декстран і поліетиленгліколь[5].

Практично усі лікарські засоби являють собою певну дисперсну систему, яка складається з діючих речовин, які також називають активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), та допоміжних речовин (ДР). Далі йтиметься про ЛЗ без пакування, тому доречніше буде використовувати поняття «лікарська форма» (ЛФ).

Діюча речовина – це речовина, яка безпосередньо проявляє свою дію чи ефект на організм, для досягнення якого ми і застосовуємо ЛЗ.

За визначенням ВООЗ, активний фармацевтичний інгредієнт – це стандартизована біологічно активна речовина (БАР) або їх суміш (з певною терапевтичною ефективністю), одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження, і дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) лікарських препаратів.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика трактує поняття діючої речовини наступним чином:

«Будь-яка речовина або суміш речовин, що призначена для використання при виробництві лікарського препарату і що при використанні в ході технологічного процесу стає діючою речовиною цього препарату, який має виявляти фармакологічну, імунологічну або метаболічну дію з метою відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій або встановлення медичного діагнозу» [6].

Трактування допоміжних речовин, у свою чергу, дещо відрізняється у різних джерелах. Існує кілька пояснень фармацевтичних допоміжних речовин, що охоплюють походження, регуляторні та функціональні аспекти. Навіть у міжнародних настановах, з якими гармонізовані настанови Міністерства охорони здоров'я України [6], наведено кілька декілька різних визначень цього поняття:

1. Будь-яка речовина лікарської форми за винятком діючої речовини [7].
2. Будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу [8].

З огляду на це все можна описати допоміжні речовини як усі речовини, що входять до складу лікарського засобу, окрім діючих речовин.

Простіше кажучи, допоміжні речовини дозволяють застосовувати пацієнту лікарську речовину у правильній формі та підтримують спосіб та місце дії, не будучи активними.

В англійській мові допоміжні речовини називають «ексципієнти» (excipient). Це слово походить від латинського excipere, що означає «виключити», що просто пояснюється як «крім інших» [9].

Компоненти дисперсної системи ЛЗ лише умовно поділяються на активні та допоміжні речовини. Це залежить від ступеня виявлення власної фармакологічної дії та впливу на загальну терапевтичну ефективність [10]. За певних умов вони можуть змінювати свої властивості, що має прямий вплив на терапевтичну ефективність ЛЗ, а інколи це навіть може привести до того, що ЛЗ проявляє протилежну дію. Отже, між діючими та допоміжними речовинами у фармацевтичній системі неможна провести чіткої межі. Багато клінічних

досліджень підтверджують, що терапевтична ефективність препарату залежить не тільки від АФІ, а від сукупності властивостей фармацевтичної системи в цілому.

Майже усі ЛЗ містять у своєму складі ДР, проте, не всі. Існують винятки – ЛЗ, котрі містять у своєму складі тільки діючу речовину. Прикладом такого препарату є вода для ін'єкцій – це препарат котрий складається тільки з однієї однойменної речовини, котра виступає в даному випадку діючою речовиною та не потребує допоміжних речовин для забезпечення її фізичних, хімічних, фармако-технологічних чи біофармацевтичних властивостей (рис 1.1).

Також особливістю деяких речовин є те, що, в залежності від свого призначення в препараті, в одному ЛЗ вони можуть виконувати функцію діючої речовини, а в іншому – допоміжної.



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ (WATER FOR INJECTIONS)

Склад:

діюча речовина: вода для ін'єкцій;

1 контейнер однодозовий містить: води для ін'єкцій 2 мл або 5 мл, або 10 мл, або 20 мл;

1 пляшка містить: води для ін'єкцій 100 мл або 200 мл, або 400 мл;

Рисунок 1.1 – Вода для ін'єкцій

Відомим прикладом таких речовин є натрію хлорид. Ця сіль може виступати діючою речовиною у таких препаратах як фізіологічний розчин (Натрію хлорид-Дарниця), інші розчини для інфузій (Розчин Хартмана,

Реополіглюкін), назальні розчини (Но-соль) та ін.[11] В усіх перелічених препаратах натрію хлорид виявляє фармакологічну дію – відновлення водно-сольового балансу у випадку інфузійних розчинів та відтворення фізико-хімічних (осмотичних) властивостей назального секрету у випадку назальних ЛЗ.

З іншої сторони можна побачити натрію хлорид як допоміжну речовину у складі багатьох ін'єкційних препаратів, наприклад, Лідокаїн-Дарниця чи Налбук, в котрих вона використовується як регулятор рН або осмоляльності розчину[12].

Вода для ін'єкцій, про яку йшлося вище, також належить до таких речовин: зазвичай вона являється допоміжною речовиною – розчинником для інших речовин – і, не зважаючи на те, що препарат «Вода для ін'єкцій» застосовується також як розчинник для парентерального застосування, в даному випадку вона буде діючою речовиною.

Ще однією особливістю є те, що виробництво ДопР рідко спрямоване лише на фармацевтичну промисловість. В якості ДопР використовується великий перелік хімічних речовин, що використовуються в інших галузях, таких як харчова промисловість, косметична та ін., але тільки у разі забезпеченнянеобхідної якості, тобтовиготовлення з використанням відповідної системи контролю якості – належна виробнича практика або стандарти серії ISO 9000, що підтверджується відповідним сертифікатом.Ці вимоги стосуються і пакувальних та інших вихідних матеріалів, що безпосередньо контактують з ЛЗ.[13]

Фармацевтичній промисловості України дозволено використовувати тільки ДопР, які дозволені Міністерством охорони здоров'я України. Їх якість регламентується Державною Фармакопеєю України (ДФУ), аналітично-нормативною документацією або Настановою з якості «Допоміжні речовини» [14].

На сьогоднішній день у світі склався системний підхід до оцінки безпеки не лише АФІ, а й ДопР. Нормативи їх якості регулярно переглядаються з урахуванням іноваційних даних, враховуються їх фармакопейний статус у передових країнах світу (United States Pharmacopeia (USP) – Фармакопея США,

British Pharmacopoeia (BP) – Британська Фармакопея, Japanese Pharmacopoeia (JP) – Японська Фармакопея, European Pharmacopoeia (Ph Eur) – Європейська Фармакопея), результати клінічного моніторингу небажаних ефектів, зміни норм допустимого добового споживання, тенденції до створення міжнародних вимог безпеки (із збереженням пріоритету національних вимог тощо) [15].

Оскільки ДР можуть вироблятися підприємствами «нефармацевтичних» галузей (хімічною, харчовою та ін.), вони повинні відповідати єдиним нормативним вимогам:

- мати дозвіл на використання в медичній практиці;
- відповідати призначенню фармацевтичної системи;
- бути біологічно сумісними з тканинами організму;
- не виявляти токсичної чи алергічної дії у застосовуваній кількості;
- відповідати фізико-хімічним, структурно-механічним, органолептичним та іншим властивостям фармацевтичної системи у певній ЛФ;
- забезпечувати бажану біодоступність АФІ (з урахуванням їх фармакокінетики та фармакодинаміки);
- не виявляти непередбаченої хімічної або фізико-хімічної взаємодії з АФІ, пакувальними, закупорювальними засобами та матеріалами технологічного устаткування в процесі виробництва;
- не повинні підвищувати мікробну контамінацію фармацевтичної системи, до складу якої вони входять (не мають містити мікрофлори або мати її в такій кількості, щоб готовий продукт відповідав вимогам граничної допустимої мікробної контамінації та забезпечував необхідний термін придатності або витримував умови стерилізації);
- бути економічно доступними.

У деяких випадках до ДопР висувають специфічні вимоги: необхідність утилізації в організмі, забезпечення підсушувальної або, навпаки, зволожувальної властивості, прискорення або, навпаки, уповільнення дії активної речовини тощо.

Пролонгатори повинні відповідати додатковим вимогам: підтримувати оптимальний рівень АФІ в організмі та не допускати різких коливань їх концентрації.

ДРмають бути зазначені на пакуванні за їх міжнародними непатентованими назвами (МНН) відповідно до фармакопеї, а за відсутності— за загальноприйнятими назвами. Назву ДопР має супроводжувати Е-номер за класифікацією харчових добавок, якщо такий є (рис. 1.2). Е-номер без МНН на пакуванні може бути зазначений тільки за умови, що повна назва та Е-номер буде наведено в інструкції для медичного застосування у розділі «Склад»[16].

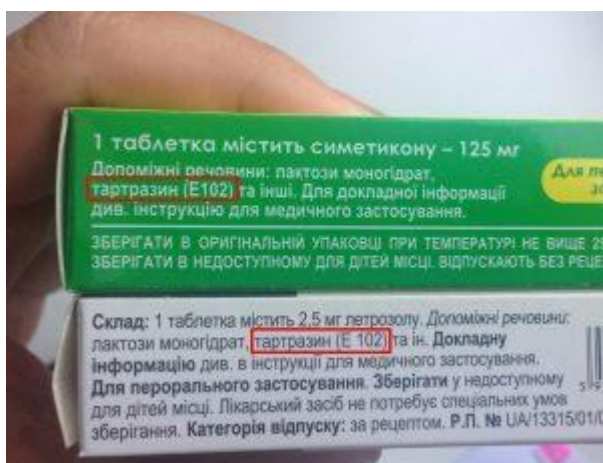


Рисунок 1.2 – Зазначення ДопР на пакуванні

ДопР мають бути хімічно-індиферентними речовинами, тобто не взаємодіяти з іншими сполуками у складі ЛФ. Проте, усе може змінитися під час зберігання ЛЗ. ДопР також мають свої показники стабільності та терміну зберігання і з часом можуть зазнавати певних змін. Внаслідок цього характеристики речовини можуть змінюватися. Найбільш вагоме значення тут має хімічна стабільність речовини. Протягом часу у ДопР можуть відбуватися хімічні перетворення, котрі ведуть до появи домішок цих речовин, котрі вже можуть не володіти хімічною індиферентністю і впливати або ж на інші речовини ЛЗ, в тому числі і АФІ, що призведе до змін належних характеристик препарату, або ж безпосередньо на пацієнта при медикаментозному лікуванні цим ЛЗ.

Саме через ці особливості особливу увагу приділяють вивченню стабільності ЛЗ при фармацевтичній розробці нових препаратів та при введенні альтернативних ДопР. Виробник ЛЗ після реєстрації не може змінювати одну речовину на іншу, котра теоретично має забезпечувати такі ж властивості та належить до того ж умовного класу. Не дозволяється навіть замінювати натрію гідроксид на калію гідроксид, наприклад, для регулювання рН рідких лікарських форм. Проте, в даному конкретному випадку при реєстрації у складі можна вказати «натрію гідроксид або калію гідроксид» та надати дані про стабільність ЛЗ протягом терміну зберігання в обох випадках з обома ДопР. Але це один з виняткових випадків.

При заміні речовини на таку ж саму альтернативну речовину іншого виробника або того ж виробника, котра виробляється на іншій дільниці, необхідно напрацювати дослідно-промислові серії з альтернативною речовиною і провести на них дослідження стабільності протягом усього терміну зберігання[17]. Для скорочення терміну проведення цих досліджень та прискорення реєстрації чи перереєстрації ЛЗ дозволяється проведення прискорених досліджень стабільності у більш критичних умовах (температура, вологість), якщо такі умови зберігання не є критичними для цього конкретного ЛЗ. Наприклад, якщо ЛЗ має зберігатися за умов «холодильника» при температурі від 2°C до 8°C, не можна вивчати його стабільність при температурі 40°C через те, що при збільшенні температури зміниться хімічний склад АФІ (термолабільні речовини) або ж відбудуться необоротні зміни в ЛФ (плавлення супозиторіїв).

Класифікація допоміжних речовин

Зважаючи на велику кількість та різноманіття характеристик допоміжних речовин існує і багато систем класифікації цих сполук. Найбільший вплив, який будував базис класифікацій, мали такі показники, як природа ДопР (враховуючи їх хімічну структуру), вплив на технологічні характеристики при виробництві препаратів та фармакокінетичні властивості [18].

За походженням ДопР поділяють на природні (полісахариди, білки, неорганічні речовини), напівсинтетичні (целюлоза, карбополи, поліетиленгліколі, їх модифікати та ін.) та синтетичні речовини.

За хімічною структурою існує поділ на високомолекулярні сполуки та поверхнево-активні речовини. При використанні таких речовин в реєстраційному досьє препарату обов'язково зазначають такі їх «особливості» – вид додаткової обробки хімічної модифікації – від яких залежать властивості цихДР, а тому іЛЗ у цілому.

Проте, найбільш вагомою для промислової фармації має значення класифікація за впливом на технологічні та, як наслідок, фармакотерапевтичні характеристики.

За цією класифікацією ДопР поділяють на формотворчі (наповнювачі та розчинники), допоміжні речовини для виробництва твердих лікарських форм (розпушувачі, зв'язувальні, змащувальні та ковзні речовини), стабілізатори (імобілізатори, емульгатори, піноутворювачі, загусники, гелеутворювачі, консерванти, регулятори рН, антиоксиданти) пролонгатори, коригенти (ароматизатори, барвники, підсолоджувачі) (рис. 1.3).



Рисунок 1.3 – Класифікація допоміжних речовин

Формотворчі речовини – це найбільший клас ДопР, котрий умовно можна поділити на багато підкласів, таких як наповнювачі для твердих лікарських форм (ТЛФ) (порошки, гранули, таблетки, капсули), основи для м'яких лікарських форм (МЛФ) (мазі, гелі, креми), основи для супозиторіїв, розчинники або

дисперсійні середовища для рідких лікарських форм (РЛФ). Для цього класу речовин також часто застосовують термін «носії».

Формотворчі допоміжні речовини лежать в основі лікарської форми ЛЗ та забезпечують її утворення. Вони дають можливість створити необхідну масу чи об'єм ЛФ, встановити необхідну концентрацію АФІ, надати певну геометричну форму та забезпечити необхідні технологічні характеристики для промислового виробництва ЛЗ.

Носії зазвичай займають левову частку у складі ЛФ – часто їх кількісний вміст сягає 90%, а іноді навіть і більше. Тому вони обумовлюють або регулюють основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості фармацевтичної системи – вид ЛФ, її масу чи об'єм, агрегатний стан тощо. Саме тому вибору системи носіїв приділяють особливу увагу при фармацевтичній розробці ліків [19].

Досягти ідеальних фармако-технологічних характеристик доволі важко, іноді неможливо, тому для їх покращення додають антифрикційні речовини, про котрі йтиметься далі. Втім, раціональніше підібрати більш придатні наповнювачі, аніж додавати додаткові речовини, котрі можуть нести за собою і побічну дію на ЛЗ.

Наповнювачі (або розріджувачі) використовуються у виробництві ТЛФ для забезпечення зручності застосування ЛФ з невеликим дозуванням АФІ (переважно від 0,001 до 0,010 г) – досить некомфортно застосовувати таблетку розміром з маленьку насінину. Здебільшого це грає роль у виготовленні сильнодіючих та отруйних речовин.

Таблетки є найбільш широко використовуваною ЛФ. Їх виробництво може бути складним процесом, і потрібна неабияка винахідливість для виробництва продукту, котрий має бути стабільним під час зберігання, транспортування та використання, до того як вивільнить його АФІ у міру необхідності після прийому [20].

Наповнювачі визначають фармако-технологічні властивості: плинність та насипну густина напівпродукту, здатність до пресування, міцність, розпадання та розчинення та ін.

Найбільш поширені наповнювачі: крохмаль, лактоза, сахароза, целюлоза мікрокристалічна, метилцелюлоза, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, сорбіт, маніт, пектин, кальцію карбонат, кальцію фосфат двозаміщений, магнію карбонат основний, магнію оксид, натрію хлорид, натрію гідрокарбонат.

Кількісний вміст наповнювачів у ЛФ не нормується.

Розчинники – це ДопР, які використовують як дисперсійні середовища для розчинення різних речовин, тобто утворення однофазних систем – розчинів, котрі складаються з двох або більше речовин.

Ці ДопР поділяють на органічні, неорганічні та комбіновані (рис. 1.4).

Кількісний вміст розчинників у ЛФ не нормується.

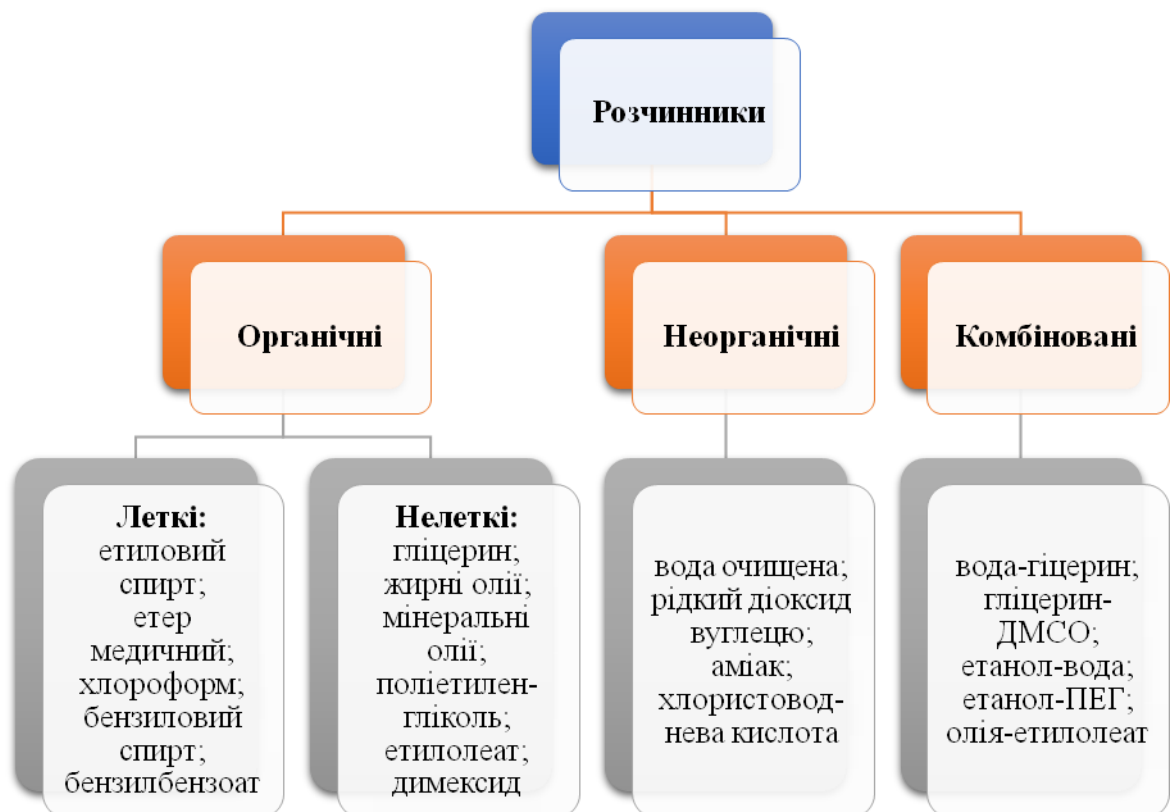


Рисунок 1.4 – Класифікація розчинників [21]

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовинами. До перших належать рідини, які характеризуються великими значеннями діелектричної сталої та дипольного моменту, а також наявністю функціональних груп, котрі утворюють координаційні (переважно водневі) зв'язки: вода, кислоти, нижчі спирти й гліколітощо. На відміну від них, неполярні розчинники мають малий дипольний момент та не володіють активними функціональними групами – вуглеводні, галоїдоалкіли та ін [22].

Для вибору розчинника існує багато теорій розчинності, проте вони не завжди можуть пояснити співвідношення між складом і властивостями розчинів, тому розробники покладаються на емпіричні правила та власні дослідження. Існує стародавнє правило, котре й досі не втратило своєї актуальності: «подібне розчиняється в подібному» («*Similia similibus solventur*»). У практичній діяльності це доводиться тим, що речовини краще розчиняються у структурно подібних розчинниках з близькими хімічними властивості.

Найбільше значення серед розчинників мають значення вода та спирт етиловий.

Вода є найпоширенішим неорганічним розчинником. Вона фармакологічно індиферентна, доступна, дешева, нетоксична і добре розчиняє багато АФІ органічної та неорганічної природи. З іншого боку, у воді дуже швидко і легко розвиваються мікроорганізми та гідролізуються деякі речовини.

Етанол є одним із найбільш пріоритетних розчинників у фармації. Він нейтральний, не стійкий до окиснення киснем повітря, володіє бактеріостатичною та бактерицидною дією. Водночас, це вогнебезпечна речовина, яка має високу гігроскопічність, а також може осаджувати деякі сполуки.

Здатність АФІ засвоюватися організмом залежить від його біодоступності. Це, у свою чергу, є функцією його розчинності в біологічних рідинах шлунково-кишкового тракту. Здатність розчинятися залежить від фізичної форми та хімічного складу препарату. Тим не менш, швидкість, з якою ЛЗ розчиняються в організмі, залежить від розпаду таблетки.

Для покращення розпадання ТЛФ застосовують розпушувачі – ДопР, які входять до складу таблеток або капсул для сприяння їх розпаду при контакті з рідиною або газом [23].

Розпушувачі поділяють за способом дії:

- посилюють дію капілярних сил, що сприяють поглинанню води (за рахунок всмоктування) – твін-80, лаурилсульфат натрію;
- набухають при контакті з водою – крохмаль, агар-агар, целюлоза, альгінова кислота;
- виділяють гази, що призводять безпосередньо до розпаду таблетки – суміш гідрокарбонату натрію з лимонною кислотою.

Розпушувачі вводяться у рецептуру продукту для того щоб збільшити площу поверхні продукту та пом'якшити сполучну речовину, яка утримує разом тверді частинки продукту [24]. Суть ефекту полягає в тому, що таблетка при впливі на водне середовище спочатку розпадається на гранули, а потім на дрібні частинки. Швидкість розчинення в середовищі збільшується зі зменшенням розміру частинок і є найбільшою, коли таблетки або капсули перетворюються на дрібні частинки. Це збільшує швидкість всмоктування АФІ організмом, викликаючи бажану терапевтичну дію.

Необхідно зауважити, що жувальні таблетки, як правило, не вимагають включення розпушувача до складу.

Зв'язувальна речовина – це хімічна сполука, яка має адгезивну властивість і є однією з найважливіших ДР, які входять до складу таблеток. Простіше кажучи, зв'язувальні або адгезивні речовини – це речовини, які сприяють зціпленню частинок [25].

Тому сполучна речовина використовується для перетворення порошку в гранули за допомогою процесу, відомого як гранулювання. При виготовленні таблеток гранулювання – це процес, за допомогою якого дрібні порошкоподібні частинки агломеруються в більші утворення, які називаються гранулами. При агломерації АФІ і ДопР зчіплюються разом за допомогою зв'язувальних речовин, що надає гранулам міцність. Сполучні речовини також можуть утворювати

міжгранулярні зв'язки, які з'єднують гранули разом, утворюючи містки між сусідніми гранулами. Містки можуть виникнути в результаті плавлення або розм'якшення зв'язувальних речовин під час процесу стиснення [26].

Коли порошкоподібні частинки або гранули призначені для пресування в таблетку, вони повинні мати дві важливі властивості [27]:

- текучість – таблетки повинні мати однакову вагу та рівномірну міцність;
- стисливість – таблетки повинні залишатися цілими, компактними та стабільними, навіть під впливом тиску

Крім згаданих вище, гранулювання може також допомогти досягти бажаного вигляду таблетки, уникнути пилу, поліпшити властивості змішування, усунути небажані властивості і, в решті-решт, поліпшити фізичні та хімічні властивості порошку[28].

Функції зв'язувальних речовин можуть виконувати вода, крохмальний клейстер, розчини ВМС: метилцелюлози, полівінілового спирту, карбоксиметилцелюлози та ін.

Змашувальні речовини (лубриканти) додаються для зменшення тертя під час процесу виробництва [29]. Зокрема, їх використання надає три суттєві переваги:

- збільшення потоку виробництва за рахунок зменшення тертя між частинками;
- зменшення тертя між поверхнею таблетки та стінкою матриці під час викидання, щоб зменшити знос пуансонів і матриць;
- запобігання прилипанню гранул до поверхонь пуансона, а також до дозатора і штифтів.

І таблетки, і капсули потребують змашувальних речовин, щоб зменшити тертя між поверхнями порошку та металу.

Змашувальні речовини поділяють на:

- нерозчинні: стеаринова кислота, стеарат магнію, стеарат кальцію, тальк, парафін;

- розчинні: лаурилсульфат натрію, бензоат натрію, макроголи (400, 600, 8000).

Тверді змащувальні речовинидіють за граничним механізмом, який є результатом прилипання полярних частин молекул з довгими вуглецевими ланцюгами до металевих поверхонь стінки матриці. Стеарат магнію є прикладом широко використовуваної змащувальної речовинидля таблеток, а також капсул [30].

Оскільки змащувальні речовиниповинні діяти на таблетковому пресі, їх зазвичай додають на останньому етапі змішування після завершення гранулювання. Коли гідрофобні матеріали, такі як стеарат магнію, додаються під час процесу гранулювання, вони утворюють оболонку навколо окремих частинок (гранул), що може призвести до збільшення часу розпаду в організмі, навіть якщо продукт у формі капсул. У випадку з капсулами було відзначено, що після того, як шлунковий сік розчинив оболонку, часто залишається капсулоподібна «пробка» лікарських речовин [31]. Кількість доданої змащувальної речовини, як правило, має бути до 1% від маси для отримання максимальної плинності порошку.

Ковзні речовини (гліданти) – це ДопР, що використовуються для підвищення плинності гранул або порошкових матеріалів за рахунок зменшення тертя між частинками та когезії. Вони завжди додаються в сухому стані під час етапу змащування перед стисненням.

Ковзні речовини та використовуються для сприяння плинності сухої маси та для зменшення злежування або злипання, які можуть виникнути, коли порошки зберігаються насипом.

Колоїдний діоксид кремнію (аеросил) є найбільш часто використовуваною ковзною речовиною, який зазвичай використовується в низьких концентраціях 1% або менше. Також як ковзні засоби використовуються тальк, триосновний фосфат кальцію, силікат кальцію, порошкоподібна целюлоза, оксид магнію, стеарат натрію, силікат магнію [32].

Стабілізатори – великий клас ДР, різноманітних за своєю природою та функціями, котрих об'єднує одна властивість – підвищувати стабільність фармацевтичної системи. При цьому існують різні види стабілізації:

- забезпечення консистенції та стабільності системи (стійкості до розшарування);
- забезпечення хімічної стабільності компонентів фармацевтичної системи;
- забезпечення антимікробних властивостей.

За цим принципом і класифікують стабілізатори (рис. 1.5).



Рисунок 1.5 – Класифікація стабілізаторів

Існує багато різних причин нестійкості ЛЗ, котру спричиняють складні процеси, тому речовини, котрі підвищують стабільність системи було об'єднано в одну велику групу.

З вищесказаного можна зробити висновок, що підвищення стабільності має основне значення для ЛФ та ЛЗ, які можуть змінювати свої фізико-хімічні властивості протягом часу під час виробництва та після – терміну зберігання. Це такі випадки як, наприклад, розшарування емульсії чи суспензії, зміна рН розчину чи розмноження мікроорганізмів у ЛФ без протимікробних компонентів з сприятливим середовищем для контамінації.

Імобілізатори – ДопР, котрі додаються для стійкості біологічно активних речовин. Їх дія полягає в забезпеченні структурної просторової стійкості біополімерів, таких як ферменти, гормони, антибіотики тощо, за рахунок уведення полімерів чи фіксування у матрицях.

Емульгатори – це ДопР, котрі забезпечують фізико-хімічну стабільність емульсій та суспензій, не дають їм розшаруватися та підтримують певний тип (масло-вода, вода-масло). Здебільшого це поверхнево-активні речовини, котрі за рахунок дифільності локалізуються між речовинами, що не розчиняються між собою, тим самим знижуючи поверхневий натяг, що стабілізує гетерогенну систему.

Піноутворювачі – це емульгатори для розподілення газоподібної фази у рідкій чи твердій (твіни, спени та ін.).

Загусники – ДопР, які стабілізують систему шляхом підвищення в'язкості, що забезпечує збереження структури ЛФ та може позитивно впливати на смакові характеристики. Підвищення в'язкості двофазних систем покращує їх стабільність.

Зазвичай загусниками виступають полімерні сполуки з прямими або розгалуженими ланцюгами (крохмалі, целюлози, поллоксамери, макроголи). У вихідній сировині ці полімери мають згорнуту структуру, а при приготуванні ЛЗ за рахунок міжмолекулярних зв'язків з водою та іншими полярними речовинами розгортаються та надають структурної стійкості ЛФ.

Схожими на загусники за властивостями є гелеутворювачі – ДопР, здатні утворювати багатокомпонентні дисперсні системи у м'яких ЛФ з великим вмістом води (карбомери, поллоксамери). Вода виступає дисперсійним середовищем, а гелеутворювач – дисперсною фазою. За певних умов (рН, температура) полімерні молекули гелеутворювача утворюють тривимірну матрицю, фіксують своє положення у просторі та зв'язують воду, що і призводить до набуття фармацевтичною системою консистенції гелю.

Стабілізатори хімічних речовин використовуються для пригнічення гідролітичних процесів та окисно-відновних реакцій в ЛЗ під час процесу його виробництва та протягом терміну його зберігання. В ході виготовлення препарату він може піддаватися термічній стерилізації, що може вплинути на виникнення перелічених негативних процесів, тому часто в таких випадках, особливо при виробництві рідких стерильних ЛФ, застосовується хімічна стабілізація.

Для попередження гідролізу компонентів ЛЗ застосовуються регулятори рН: кислоти (хлоридна), луги (натрію гідроксид) чи буферні системи (хлориди, гідрокарбонати, фосфати натрію чи калію та відповідні їм кислоти чи луги). Також для деяких АФІ використовують певні речовини, котрі в їх випадку запобігають гідролізу. Наприклад, для стабілізування дикаїну та новокаїну гідрохлориду додають аніоноактивні ПАР.

Багато сполук мають функціональні групи, що легко окиснюються, наприклад, ненасичені С-С зв'язки, альдегідні і фенольні групи. Через це вони легко ступають в окисно-відновні реакції та окиснюються навіть киснем повітря. Тому для виготовлення ЛЗ з такими речовинами до їх складу додають антиоксиданти – високореакційноздатні сполуки, що запобігають окисненню інших речовин фармацевтичної системи [33].

Існує 3 механізми дії антиоксидантів:

1. інгібування окиснення – власне антиоксиданти реагують з радикалами-окисниками, що попереджає подальші реакції окиснення (токоферолі, нордигідрогваяретовакислота, бутилоксіанізолта ін.);

2. окиснення оксидантами – антиоксиданти-відновники легше вступають в окисно-відновні реакції, ніж інші речовини в ЛФ, за рахунок низького окисно-відновного потенціалу, «знешкоджуючи» окисники (аскорбінова кислота, похідні сульфїтної кислоти та ін.);
3. синергічна – антиоксиданти-синергісти проявляють слабку антиоксидантну дію, натомість посилюючи дію інших антиоксидантів, регенеруючи їх чи зв'язуючи у комплекси іони металів-каталізаторів окиснення (Fe^{3+} , Cu^{2+}) (лимонна кислота, ЕДТА та ін.).

Консерванти (протимікробні стабілізатори) вводять до складу ЛЗ для запобігання мікробіологічної контамінації. Завдяки ним препарат протягом терміну зберігання залишається стерильним або не дає мікроорганізмам перевищити допустиму їх кількість.

Протимікробними властивостями володіють багато сполук, таких як: спирти, органічні кислоти, феноли, четвертинні амонієві солі, етерні олії тощо. У таблиці 1.1 наведені найпоширеніші консерванти та їх характеристика.

Найпоширеніші консерванти у фармації

Таблиця 1.1.

Найменування	Застосування	Особливості
Мертіолат	мазі (0,1%); розчини для ін'єкцій (0,01%); офтальмологічні ЛФ (0,002-0,005%)	металоорганічна сполука ртуті, володіє високою антимікробною активністю, в малих дозах не токсична для людини
Спирт етиловий	емульсії(10-12% від водної фази); галенові і новогаленові препарати(до 20%)	екстрагент при отриманні настоянок, екстрактів і концентратів з лікарської рослинної сировини, в малих дозах не токсичний. Вибухонебезпечний
Спирт бензиловий	очні краплі та мазі з емульсійними основами (0,9%)	рідина з приємним ароматичним запахом
Хлорбутанолгїдрат	екстракти; соки свіжих рослин; органопрепарати	безбарвні кристали із запахом камфори
Фенол	препарати інсуліну, вакцини і сироватки (0,25-0,5%)	Високоєфективний консервант парентеральних препаратів, проте через токсичність рідко

		використовується
Хлоркрезол	мазі (0,1-0,2%); розчини для ін'єкцій (0,1%); очні краплі (0,05%)	у 10 разів активніший за фенол, водночас менш токсичний
Кислота бензойна	оральні розчини (0,01-0,1%); оральні сиропи (0,15%); дерматологічні та вагінальні препарати (0,1-0,2%)	Дуже поширений консервант у фармацевтичній, косметичній та харчовій промисловості
Кислота сорбінова	сиропи; екстракти; мазі; натрію бромід; кальцію хлорид	Дозволена в багатьох країнах для консервації харчових продуктів, нешкідлива навіть у великих кількостях
Парабени (ніпагін, ніпазол)	сиропи; настоянки; відвари; пероральні емульсії; желатинові капсули; мазі	Складні ефіри парагідроксибензойної кислоти- метиловий (ніпагін) і пропіловий (ніпазол). Зазвичай використовуються у поєднанні так як у відношенні ніпазолу до ніпагіну 1:3 відповідно проявляється більш сильна дія Мала токсичність парабенів дозволяє використовувати їх для ЛЗ для внутрішнього застосування
Бензалконія хлорид	офтальмологічні ЛФ; назальні ЛФ	Ефективний відносно багатьох грамнегативних та грампозитивних бактерій, не токсичний, відсутня подразлива дія, швидкий бактерицидний ефект
Ефірні олії	ЛЗ для зовнішнього застосування (мазі, емульсії, лініменти)	фенолові ефірні олії (лаврова, кропова, лавандова, рожева, анісова, лимонна) володіють не тільки консервуючими властивостями, але і бактерицидною активністю відносно патогенної мікрофлори шкіри, у тому числі дріжджів, що викликають кандидози

З метою збільшення розчинності важко розчинних або нерозчинних лікарських речовин застосовуються поверхнево-активні речовини(ПАР),

наприклад, твін-80, жовчні кислоти. Ці речовини називаються солубілізаторами [34].

Солубілізація – це процес мимовільного переходу нерозчинної у воді речовини у водний розчин поверхнево-активних речовин. Застосування солубілізаторів дозволяє готувати ЛФ з нерозчинними лікарськими речовинами.

Хороша розчинність лікарської речовини забезпечує його гарне вивільнення з лікарської форми, полегшує дифузію до місця всмоктування, обумовлює більш швидкий прояв лікувальної дії. Збільшення розчинності важкорозчинних речовин дозволяє підвищити ефективність ліків, відкриває нові можливості їх використання шляхом заміни масляних і спиртових розчинів водними, а це в свою чергу дозволить уникнути таких небезпечних явищ як емболії, некрози, абсцеси, денатурацію білків, зневоднення тканин і т.д.

Це групи цитостатиків, гормональних препаратів тощо (рис. 1.6).



Рисунок 1.6 – Класифікація поверхнево-активних речовин

Солубілізація забезпечує високу степінь дисперсності лікарських речовин, що сприяє більш швидкому і повному їх всмоктуванню, а деякі солубілізатори

здатні потенціювати дію медикаментів, що дозволяє відповідно знижувати дозування лікарської речовини.

Меглюмін та трометамол мають високу солюбілізуючу дію. Потужні внутрішньо- та міжмолекулярні водневі зв'язки між гідроксильними групами та атомом нітрогену МГА та ТММ обумовлюють високу солюбілізуючу активність та розчинність у більшості органічних розчинників. Це дає можливість використовувати меглюмін та трометамол для створення нових розчинних лікарських форм та стабілізації фізико-хімічних властивостей лікарських препаратів. За допомогою здатності ковалентних або іонних зв'язків МГА та ТММ відбувається їх зв'язування з активними фармацевтичними інгредієнтами ЛЗ, що сприяє підвищенню розчинності та біодоступності фармацевтичних препаратів.

Солюбілізуюча група це група або субструктура молекули, що збільшує молекулярну розчинність. Такими групами є звичайно полярні або йонні фрагменти молекул. Наприклад, вуглеводневий ланцюг може ставати водорозчинним при приєднанні до карбоксильної групи. [35,36]

При використанні твіна-80 отримані ін'єкційні розчини гормонів (замість таблеток), водні розчини камфори (замість олійних) та ін. При цьому досягається швидка і повна резорбція лікарської речовини, що може привести до зниження дозування лікарської речовини. У випадку з камфорою олійні розчини, що призначаються хворим при серцево-судинних захворюваннях, погано розсмоктуються і нерідко утворюють олеоми - пухлини, яких немає при введенні водних розчинів камфори.

Солюбілізатори дозволяють:

- підвищити ефективність деяких АФІ за рахунок синергізму;
- знизити дозу АФІ завдяки підвищенню розчинності;
- змінити розчинник, наприклад, ліпофільний на гідрофільний;
- змінити шлях введення, наприклад, таблетки на розчин для ін'єкцій, що буде мати більшу біоеквівалентність та швидшу дію.

Деякі АФІ занадто швидко виводяться з організму або руйнуються, зазнаючи хімічних перетворень, тому не встигають надати необхідного ефекту. Через це потрібно частіше застосовувати ЛЗ, що тягне за собою багато небажаних наслідків – коливання концентрації АФІ в організмі, інтоксикація, алергічні реакції та побічні явища тощо[37]. Цим проблемам запобігає уведення в ЛФ пролонгаторів – речовин, котрі подовжують перебування діючих речовин в організмі різними шляхами:

1. сповільнюючи вивільнення АФІ з фармацевтичної системи в ліках пролонгованої дії;
2. сповільнюючи виведення АФІ з організму;
3. накопичуючи АФІ в тканинах і органах;
4. пригнічуючи побічні хімічні перетворення АФІ, наприклад, ферментами.

В основному використовується перший спосіб, тому що інші не є безпечними, так як ведуть до побічних явищ і здебільшого негативний ефект перевищує лікувальний.

Уповільнення швидкості вивільнення АФІ з ЛФ часто називають технологічним методом пролонгації завдяки тому що пролонгування досягається за рахунок технологічних прийомів, наприклад:

- підвищення в'язкості дисперсійного середовища;
- створення багатошарових таблеток;
- створення міжмолекулярних зв'язків між АФІ та ДР;
- зв'язування АФІ у комплекси чи важкорозчинні солі або етери;
- іммобілізація АФІ;
- створення оболонок навколо поверхні часток АФІ;
- створення трансдермальних плівок замість розчинів.

Зазвичай як пролонгатори використовують ВМС – повідони, поліетиленгліколи, модифікації целюлози та ін.

Коригенти – ДопР, які дають можливість виправляти смак, колір, запах різних лікарських речовин. Частіше використовують в дитячій практиці. Як коригуючі речовини використовують природні і синтетичні речовини у вигляді розчинів, сиропів, екстрактів, есенцій.

Ароматизатори – це ДопР, котрі використовують для надання запаху та іноді й смаку ЛЗ [37]. Вони, як правило, застосовуються для маскуванні неприємного запаху АФІ (наприклад, сірчаний аромат деяких антибіотиків) або ДопР (наприклад, аромат кислого масла більшості емульгаторів) [38].

Також ароматизатори знайшли широке застосування у педіатрії – надання приємного аромату ЛЗ для дітей.

Ароматизатори поділяють на натуральні, ідентичні натуральним та штучні[39].

У натуральному ароматизаторі ароматичні речовини повинні бути вилучені з природних речовин, наприклад, натуральний ароматизатор полуниці повинен добуватися зі справжньої полуниці – ягоди, листя або стебел. Методи екстракції можуть включати екструзію, екстракцію розчинником або дистиляцію. Зазвичай це водно-спиртові витяжки чи дистиляти або олії. Натуральні ароматизатори, як правило, найвищої якості і вартості, але оскільки вони походять від природних джерел, їх склад, як правило, є складним і мінливим. Вони також є найменш стійкими і мало використовуються у виробництві ЛЗ.

Ароматизатори ідентичні натуральним – складні суміші ароматичних речовин, котрі ідентифіковані в природній сировині рослинного чи тваринного походження, але виділяються звідти хімічними методами, або ж взагалі синтезуються. Так запахом полуниці володіють гексанова та октанова кислоти, цитрусових – цитраль і цитронелаль, бергамоту – цитронеліацетат і ліналіацетат, троянди – 2-фенілетанол, яблука – ліналоол та гераніол. Ідентичні натуральним ароматизатори мають у складі мінімум один компонент, ідентичний натуральному. Завдяки підвищеній чистоті та однорідності складу ці

ароматизатори є більш стабільними, ніж природні, тому частіше використовуються у фармації.

Штучні ароматизатори – це сполуки або суміші зі сполуками, котрі не ідентифіковані в природній сировині, але надають певний аромат. Відомим представниками цієї групи є етилванілін, етилмальтол та аліловий ефір феноксиоцтової кислоти. Здебільшого їх одержують хімічним синтезом. Композиції штучних ароматизаторів можуть мати у своєму складі натуральні чи ідентичні натуральним ароматизатори. Оскільки штучні ароматизатори зібрані з окремих хімічних речовин, вони мають тенденцію витримувати більші термічні навантаження під час обробки і мають більш тривалий термін зберігання, ніж їх природні аналоги. З цих причин у лікарських засобах зазвичай використовуються штучні ароматизатори.

Барвники в основному використовуються для додання особливого вигляду фармацевтичним ЛФ. Також можна сказати, що барвники є косметикою для фармацевтичних препаратів, тому що вони покращують естетичний вигляд ЛФ [40].

Фармацевтичні препарати фарбуються з таких причин:

- 1) Підвищення прийнятності – непривабливі ліки можна зробити більш прийнятними для пацієнта за допомогою кольору, особливо якщо це дитина. Також барвники можна використовувати, щоб забезпечити препарату стабільність зовнішнього вигляду, коли інгредієнт у складі сам по собі змінюється від серії до серії.
- 2) Для ідентифікації – допомагають ідентифікувати продукт на етапах його виробництва та розповсюдження. Використання різних кольорів для різних міцностей одного і того ж препарату також може допомогти усунути помилки. Конкретним прикладом є анестетик трихлор етилен, який може бути пофарбований у синій колір, щоб відрізнити його від хлороформу, на який він схожий за фізичними характеристиками.
- 3) Стабільність – деякі нерозчинні барвники та пігменти мають додаткову перевагу при використанні в покриттях таблеток або желатинових

оболонках – забезпечують «непрозорість», яка може сприяти стабільності світлочутливих АФІ у складі таблеток або капсул.

Барвники поділяють на органічні, неорганічні (мінеральні) та природні (рослинні та тваринні).

Органічні барвники – це синтетичні хімічні сполуки, які проявляють свою фарбувальну здатність при розчиненні в розчиннику (тартазин, еритрозин, синій патентований V).

Неорганічні або мінеральні барвники самі говорять про своє походження. Основною їх характеристикою є стійкість до дії світла.

Найважливішим застосуванням мінеральних барвників в сучасних ліках є використання суміші червоного та жовтого оксидів заліза для надання каламіну тілесного кольору.

Діоксид титану використовується для фарбування та захисту від світла твердих желатинових капсул.

Натуральні барвники або рослинні та тваринні барвники – це різноманітна за хімічним та фізичним складом група матеріалів, які виділяються з природної сировини або ідентичні їй. Деякі з цих кольорів є продуктами хімічного синтезу, а не екстракції з природного джерела. Наприклад, бета-каротин має синтетичне походження. Тому термін «ідентичним природним», який часто застосовується до таких матеріалів, є більш описовим.

Природні барвники не настільки стійкі до світла, як інші групи барвників, однак їх перевага в тому, що вони мають широку прийнятність.

Найпоширеніші барвники у фармації: діамантовий синій (синій колір), індигокармін (колір індиго), еритрозин (рожевий колір), спеціальний червоний AG (червоний колір), тартазин (жовтий колір), та жовтий «захід сонця» (помаранчевий колір).

Вимоги до барвника:

- нетоксичний і не має фізіологічної активності;
- не містить шкідливих домішок;

- являє собою певну хімічну сполуку, тому що тоді тільки її фарбувальна здатність буде надійною;
- висока фарбувальна здатність, щоб використовувати лише невеликі кількості;
- не піддається впливу світла, тропічних температур, гідролізу та мікроорганізмів і, отже, є стабільним при зберіганні;
- не зазнає впливу окисників або відновників та зміни рН;
- сумісний з компонентами ЛЗ;
- фармакологічно індиферентний;
- не заважає випробуванням та аналізам, яким підлягають препарати, що містять його;
- не повинен адсорбуватися на суспендованих частинках;
- не має неприємного смаку та запаху[41].

Через їх поширення та відносно широке використання в харчовій промисловості, барвники почали використовувати і у фармацевтичній промисловості. Вони дають можливість забарвлювати лікарські засоби у яскраві та приємні кольори, маскуючи реальну палітру кольорів компонентів та текстуру ЛФ. Це має особливе значення у педіатричних ЛЗ, адже діти часто не хочуть вживати таблетки чи інші ЛФ у їх природній формі, на відміну від яскравого «камінця», що нагадує драже.

Низка кольорів, які використовуються в даний час, були пов'язані з несприятливими наслідками, хоча й у порівняно невеликій кількості людей[42]. Про роль харчових добавок у гіперактивній поведінці дискутують протягом багатьох років. У 2007 році було опубліковано дослідження, яке пов'язує використання шести кольорів з проблемами поведінки у дітей [43]. Однак, ознайомившись з результатами дослідження, Європейське агентство з харчових стандартів дійшло висновку, що ніяких змін у законодавстві не потрібно.

Фармацевтичній промисловості доступно безліч підсолоджувачів – ДопР, що застосовуються для корегування смаку оральних ЛФ, зокрема надання солодкого присмаку. Підсолоджувачі можна загалом розділити на дві категорії –

поживні та непоживні. Поживні підсолоджувачі надають швидку нетривалу солодкість та забезпечують калорійність, а як випливає з назви, непоживні – ні. Непоживні підсолоджувачі можна додатково охарактеризувати як цукрові спирти, що забезпечують середнє настання солодкості короткої тривалості, та штучні, що забезпечують різне за швидкістю настання солодкості з довгою тривалістю (рис. 1.7).



Рисунок 1.7– Класифікація підсолоджувачів

Деякі солодкі ДР часто некоректно вказуються у публікаціях як «підсолоджувачі». Це ДР, які використовуються переважно для інших цілей, ніж регулювання смаку, наприклад, співрозчинники, такі як гліцерин або пропіленгліколь, та наповнювачі, такі як лактоза або мальтодекстрин.

Підбір підсолоджувачів залежить від технічних, нормативних та клінічних міркувань.

Профіль солодкості (інтенсивність, початок і тривалість) кожного підсолоджувача різний, як узагальнено в таблиці вище. Інтенсивність і тривалість неприємного смаку АФІ (гіркого, солоного або кислого) інформує про ідентифікацію кандидатів підсолоджувачів. Наприклад, багато лікарських засобів

мають довгий гіркотний профіль, який для смаку вимагає тривалої солодощі, яку надають багато штучних підсолоджувачів.

Фізичні властивості. Поживні підсолоджувачі та цукрові спирти мають низьку відносну солодкість і іноді використовуються як наповнювачі в ЛФ, які потребують додаткової маси, таких як таблетки та порошкові пакетики. Завдяки цій властивості цукрові спирти та поживні підсолоджувачі спільно відомі як «сипкі підсолоджувачі».

Мікробіологічна стабільність. Залежно від рівня використання сипкі підсолоджувачі можуть покращити мікробіологічну стабільність, знижуючи активність води, зменшуючи потребу в хімічних консервантах.

Хімічна стабільність. Штучні підсолоджувачі зазвичай демонструють хорошу стабільність у твердому стані, але деякі мають погану стабільність у розчинах. Наприклад, аспартам легко гідролізується у водному середовищі, а рідкий продукт, підсолоджений аспартамом, зазнає різких змін через 6 місяців зберігання.

Нормативна прийнятність підсолоджувачів може відрізнитися залежно від географії. Багато поширених підсолоджувачів перераховані в різних фармакопеях – Фармакопеї США та Національному формулярі (USP-NF), Британській фармакопеї (BP), Японській фармакопеї (JP), Європейській фармакопеї (PhEur). Деякі з них були визнані безпечними (GRAS) виробником або Асоціацією виробників ароматизаторів і екстрактів (FEMA) відповідно до Поправки про харчові добавки 1958 року до Федерального закону про харчові продукти, ліки та косметику. Крім того, FDA веде Базу даних про неактивні інгредієнти (IID), у якій перераховані ДР з попереднім прецедентом використання у затверджених фармацевтичних складах.

Люди, які мають фенілкетонурію – рідкісний генетичний розлад – важко переносять метаболізм фенілаланіну, компонента як аспартаму, так і адвантаму – нового штучного підсолоджувача, хімічно спорідненого з аспартамом.

Цікаво, що продукти, що містять лише аспартам, повинні містити інформаційну заяву для людей з фенілкетонурією, що попереджає їх про

наявність фенілаланіну. Оскільки адвантам набагато солодший за аспартам, для досягнення такого ж рівня солодкості потрібно використовувати лише дуже невелику кількість. Як наслідок, продукти, що містять адвантам, не повинні нести це твердження. Адвантам є FEMA-GRAS, але не перебуває у IID, оскільки він ще не використовувався у лікарському препараті, схваленому FDA, і не потрапив до основної фармакопеї[44].

Для більшості АФІ система підсолоджувачів відіграє вирішальну, але загалом недостатню роль у розробці приємних на смак рецептур, тому що, як правило, для ефективного маскування смаку необхідні інші класи ДР, такі як буфери, солі, модифікатори смаку та ароматизатори.

Меглюмін і трометамол складові частини лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп

Висока солюбілізуюча активність МГА та ТММ зумовлена потужними внутрішньо- та міжмолекулярними водневими зв'язками між гідроксильними групами та атомом нітрогену аміногрупи різної функціональності. Кількість ДопР, що входять у склад лікарської форми, поділяється на такі, частина яких може бути значно більшою, ніж АФІ, або їх кількість незначна і є певні вказівки щодо відповідних допустимих рівнів для застосування. Можна поліпшити швидкість розчинення слабокислих та основних АФІ за допомогою функціональних допоміжних речовин, що регулюють рН. Науковий інтерес викликають ДопР лужного характеру, наприклад меглюмін (МГА) та трометамол (ТММ), які, регулюючи рН, поліпшують розчинність та біодоступність слабокислих АФІ завдяки утворенню водорозчинних солей за рН 7–10.

Трометамол/трометамін (ТММ, ТНАМ, 2-аміно-2-гідроксиметил-пропан-1,3-діол або трис(гідроксиметил)амінометан) і меглюмін/меглумін (МГА, МГА, N-метилглюкамін, 1-дезоксид-1-(метиламіно)-D-глюцитол) – органічні амінопротонні акцептори, добре розчинні у воді та водно-спиртових розчинах, мають лужну реакцію, їхні константи іонізації $pK_{ТММ} = 8,2$ і $pK_{МГА} = 9,5$ відповідно.

Трометамол широко застосовують під час виготовлення м'яких форм лікарських засобів (гелей). Так, для одержання однорідних гелеєвих основ фармацевтичних композицій на основі декскетопрофену, які мають високу анальгетичну активність і пролонгуючу ефективну протизапальну дію, використовують його трометамолову сіль, окрім того, ТММ додавали як нейтралізуючий агент. Під час розроблення та дослідження м'яких лікарських засобів на основі мелоксикаму з ТММ було встановлено, що трометамол виконував роль регулятора рН, сприяв його підвищенню та збільшенню концентрації розчиненого мелоксикаму. Тому для місцевого лікування остеоартритів та інших захворювань, коли необхідне вивільнення та

трансдермальне проникнення активної речовини, запропоновано лікарську форму мелоксикаму з ТММ у вигляді гелю.

Для виготовлення твердих форм нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НППЗ) використовують готові модифіковані форми АФІ, тобто трометамолові солі, наприклад декскетопрофену трометамол, кеторолака трометамін. Найбільша кількість торгових найменувань належить НППЗ на основі активних фармацевтичних інгредієнтів: декскетопрофену з ТММ та мелоксикаму з МГА. Серед 25 торгових найменувань НППЗ на основі декскетопрофену трометамолу є такі лікарські форми: розчин для ін'єкції (69%), таблетки (28%) та гель (3%). Одним із найвідоміших і ефективних неселективних нестероїдних протизапальних препаратів для місцевого застосування є кеторолака трометамін, який інгібує синтез простагландинів і вважається аналгетиком периферичної дії, використовують у вигляді розчинів для ін'єкцій та таблеток.

Зазвичай трометамол застосовується парентеральним шляхом введення, проте, дослідники університету Айови, США, досліджуючи терапевтичні підходи лікування мусковісцидозу, виявили, що аерозолі трометамолу підвищували рН рідини дихальних шляхів *in vivo* принаймні протягом 2 годин та посилювали антибактеріальний ефект. Це дослідження показало, що даний активний фармацевтичний інгредієнт виявився активнішим за буфери, що насичені карбонатами, котрі зазвичай застосовуються при цьому захворюванні.

Для поліпшення розчинності АФІ, поряд із регулятором рН трометамолом, широко застосовують ефективну діючу речовину меглюмін.

За допомогою МГА модифікують ЛЗ на основі діатризоїної та гадотерової кислот. На сучасному етапі вивчають солюбілізуючі та солеутворюючі властивості меглюміну з АФІ не тільки у разі виготовлення ін'єкційних розчинів, а також проводять дослідження щодо функціонального використання МГА для одержання твердих лікарських форм. У виробництві парентеральних розчинів на основі солей діатризоєвої, альфа-ліпоєвої, гадотерової кислот тощо модифікацію за участю МГА здійснюють під час технологічного процесу одержання ГЛЗ.

Для підвищення розчинності телмісартану у таблеткових формах розроблено композицію складу, де телмісартан диспергований в розчинювальній матриці, яка включає гідроксид лужного металу та аміноспирту, наприклад натрію гідроксид та МГА.

Для підвищення розчинності репаглініду- лікарський препарат, який призначають у разі незадовільного контролю рівня глюкози у крові, до складу готового лікарського засобу таблеткової форми входить меглюмін та натрію гідроксид. Сольові форми репаглініду, які могли утворитися під час взаємодії з МГА, не було зафіксовано. Тому, як правило, для твердих дозованих форм хімічно-синтезовані сольові молекули АФІ з МГА у рецептурі не використовують, а модифікація АФІ в лікарських препаратах відбувається на кінцевій технологічній стадії виготовлення ГЛЗ.

У виробництві парентеральних розчинів на основі солей діатризоєвої, альфа-ліпоєвої, гадотерової кислот тощо модифікацію за участю МГА здійснюють під час технологічного процесу одержання ГЛЗ.

Телмісартан також виявляє рН-залежну розчинність, молекула модифікована у сіль із МГА. Органічна основа МГА легше реагує з телмісартаном, ніж лужні карбонати. Завдяки впливу біофармацевтичного фактора – хімічної модифікації речовини за допомогою МГА, тверді дисперсії

меглюмінової солі телмісартану суттєво збільшують швидкість розчинення препарату в кишковій рідині.

Отже, ТММ і МГА модифікують властивості ЛЗ різного функціонального призначення: НППЗ, НПІ для місцевого застосування, антитромботичні, протимікробні, рентгеноконтрастні та контрастні, протидіабетичні, офтальмологічні тощо, та використовуються у різних формах лікарських засобів.

Незважаючи на подібність фізико-хімічних властивостей, наявність гідроксильних груп, добру розчинність, МГА і ТММ мають різні солюбілізаційні властивості водонерозчинних сполук, завдяки чому виступають різними біофармацевтичними факторами для низки лікарських засобів.

Фізико-хімічні властивості меглюміну і трометамолу

Фізико-хімічні властивості МГА забезпечують простір для нових рішень з підвищення розчинності АФІ, моделювання фармако-технологічних параметрів та стабільності готових лікарських засобів. МГА використовують для підвищення розчинності, солюбілізації та стабілізації біологічно активних речовин при одержанні різних лікарських засобів: імуномодельючих, антиоксидантних, безпечних, антимікробних, антибактеріальних. МГА як регулятор рН та солюбілізуючий агент був застосований при виробництві розчинних солей йодованих органічних кислот у складі контрастних лікарських засобів. Доведено, що МГА знижує токсичність йонних йодованих контрастних засобів (Тріомбрас, Урографін і Тразограф), а також ЛЗ гадолініума[45].

З розвитком магнітно-резонансної томографії було створено парамагнітні лікарські засоби на основі гадопентетової, гадотерової та гадобенатової кислот, які не розчинні у воді. Для створення водорозчинних хелатних комплексів перевагу надано МГА порівняно з трометамолом та натрію гідроксидом, за рахунок високої переносимості та збереження певних релаксаційних властивостей солей з МГА. Осмотичне навантаження всіх контрастних засобів на основі комплексу гадолінію та МГА досить низьке, порівняно з йодованими контрастними речовинами [46]. Меглюмін використовують у складі оральних та парентеральних фармацевтичних засобів у процесі підготовки розчинних солей важкорозчинних органічних кислот.

Завдяки характерним особливостям молекулярної структури – наявності п'яти гідроксильних груп і вторинної аміногрупи, МГА проявляє солеутворюючі, солюбілізуючі та стабілізуючі властивості. Біофармацевтичні ефекти МГА зумовлені здатністю формувати стійкі комплекси аміноспирту з білками клітинних мембран, що дозволяє послаблювати вплив осмотичного шоку на клітину, знижувати токсичність лікарських засобів.

Літературні дані свідчать про утворення потрійних комплексів МГА із сульфамеразином та циклодестринами, що сприяє підвищенню розчинення лікарських засобів та вивільненню активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з

ліпосомних композицій. Фармакокінетичні параметри солей МГА з такими мало розчинними АФІ, як: акридиноцтова, альфа-ліпоева, енолієва, гадотерова кислоти та їхніми похідними, доводять переваги меглюмінвмісних сполук, які спричиняють підвищення розчинності та біодоступності АФІ. [47]

Особливої актуальності набуває використання МГА для моделювання необхідних фармако-технологічних показників твердих лікарських форм, що мають фіксовані комбінації АФІ з різними показниками розчинності.[10]

Гексагональні рідкі кристали та надмолекулярні полімери з над амфіфілів на основі меглюміну були розроблені як системи доставки лікарських засобів для нанесення на шкіру. Оцінювали вплив ненасиченості жирних кислот на структуру та механічні властивості. Крім того, ми дослідили біосумісність системи та те, як тип води може вплинути на її біоадгезійні властивості. Меглюмін-олеїнова кислота (MEG-OA) була розташована у вигляді гексагональних рідких кристалів з вмістом води 30-70 мас.%, ймовірно, через її кривизну та підвищену розчинність у воді.

Меглюмін-стеаринова кислота (MEG-SA) при вмісті води 10-80 мас.% Самостійно збирається у вигляді пластинчастої полімерної мережі, що можна пояснити малою рухливістю MEG-SA у воді через гідрофобну взаємодію між ланцюгами жирних кислот та Н -зв'язки між молекулами меглюміну та води. Обидві системи показали відповідні механічні параметри та біосумісність, що робить їх потенційними кандидатами для інкапсуляції терапевтичних молекул для доставки шкіри [48].

Фізико-хімічні властивості МГА забезпечують простір для нових рішень з підвищення розчинності АФІ, моделювання фармако-технологічних параметрів та стабільності готових лікарських засобів. МГА використовують для підвищення розчинності, солюбілізації та стабілізації біологічно активних речовин при одержанні різних лікарських засобів: імуномодулюючих, антиоксидантних, болезаспокійливих, антимікробних, антибактеріальних.

Меглюмін використовують у складі оральних та парентеральних фармацевтичних засобів у процесі підготовки розчинних солей важкорозчинних

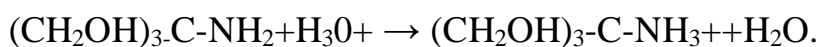
органічних кислот. Меглюмін відіграє суттєву роль при підвищенні розчинності багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів.

Вважаємо, що присутність таких активних допоміжних речовин впливає на стимулюючу фармакотерапевтичну дію, яка спрямована на підвищення захисних сил (процесу саногенезу) і стимуляцію компенсаторних механізмів організму і, таким чином, в цілому, покращує фармакологічні властивості готових контрастних ЛЗ та знижує ризик виникнення побічних реакцій. Згідно з літературними даними допоміжні речовини: меглюмін, трометамол і/або трометамін завдяки їх властивостям значно покращують переносимість контрастних ЛЗ.

Трометамол – органічний амінопротонний акцептор, який при парентеральному введенні стає компонентом буферної системи організму і використовується як лужний агент при лікуванні метаболічному ацидозі.

Трометамол швидко відновлює рН та стабілізує КОС при ацидемії, спричиненій затримкою вуглекислоти чи накопиченням метаболічних кислот. Субстанція, будучи слабкою основою, після внутрішньовенного введення притягує та з'єднується з водневими іонами та їх пов'язаними кислотними аніонами, а утворені солі виділяються із сечею. Трометамол також може поєднуватися з лактатом, піруватом та іншими метаболічними кислотами, з вугільною кислотою.

Реакція трометамолу з кислотою представлена наступним чином:



При рН 7,4, приблизно 70% присутнього в плазмі трометамолу знаходиться в іонізованій (протонованою) формою. Якщо рН знижується (рН < 7,4), іонізована фракція препарату збільшується. У відмінності від іонізованої фракції трометамолу, яка під час застосування реагує тільки з кислотою позаклітинної рідини, фракція, яка залишається об'ємною, об'єднаної у фізіологічному рН, імовірно є здатною до проникнення через мембрану клітини, з'єднуючись із внутрішньоклітинною кислотою [49]. Інша частина трометамолу (30% при рН 7,4) не іонізована і тому здатна досягати рівноваги в водному середовищі організму.

Ця частина може проникати в клітини і нейтралізувати кислі іони у внутрішньоклітинній рідині.

Після застосування трометамолу зменшується концентрація водневих іонів за рахунок зменшення концентрації донаторів протонів та збільшення протонних акцепторів у буферних системах. У бікарбонатному буфері концентрація розчиненої вуглекислоти зменшується (принаймні поки що регулюючі механізми компенсовані), а концентрація бікарбонату збільшується. Застосування трометамолу у здорових добровольців не супроводжувалося збільшенням частоти дихання, проте зниження дихального об'єму приводило до зменшення хвилиної вентиляції легень.

Гіпоглікемічний ефект трометамолу вперше був відзначений щодо на здорових добровольцях був вивчений ефект трометамолу та рН крові на рівень глюкози та в експерименті на тваринах[50]. Коли рН під- тримався близько 7,4 за рахунок інфузії трометамолу сахар крові знижувався зі 110 до 60 мг/100 мл. Коли рН під- тримався близько 7,0, протягом інфузії трометамолу, що титрується соляною кислотою, ніякій гіпоглікемії не спостерігалось. Коли рН крові був зменшений до 6,8, інфузія трометамолу супроводжувалася збільшенням цукру крові зі 110 до 180 мг/100 мл.

Це є вірогідним, оскільки гіпоглікемічна дія трометамол пов'язано з її об'єднаною фракцією (RNH_2), яка проникає внутрішньоклітинно [51]. В іншому експерименті після панкреатектомії тварини мали дуже високий рівень глюкози крові – у межах 301-568 мг/100 мл [52]. Наприкінці інфузії трометамолу рівень цукру крові був лише злегка знижений (на 10–15%), тоді як глюкоза в сечі зменшилася з 8-10 до 0,3-0,5 г/100 мл. Зменшення в сечі концентрації глюкози у цьому дослідженні автори пояснюють зменшенням ступеня клубочкової фільтрації.

Висновки до розділу 1

Перелік властивостей, для яких використовуються ДР, як визначено у міжнародних фармакопеях, надзвичайно довгий. Вони не лише обумовлюють технологічну можливість отримання певних ЛЗ у певній ЛФ чи терапевтичній системі, але й зумовлюють чи регулюють їх стабільність та ефективність протягом певного часу, що має не тільки медичне, але й економічне значення, оскільки збільшує термін придатності ліків. Врешті-решт окремі ДР можуть використовуватися як АФІ, наприклад, гліцерин, димексид, м'ятна олія, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь та ін.

Чимало ДР мають більше одного застосування, що може бути перевагою, оскільки зменшує кількість і різноманіття необхідних ДР і мінімізує ризик взаємодії між ними[53].

Перелічити й оцінити роль допоміжних речовин у виробництві ліків нелегко; інколи без них неможливо отримати ліки взагалі. Особливо у разі створення терапевтичних систем з контрольованим вивільненням і адресною доставкою активних речовин до певних органів або сучасних ліків, отриманих за новітніми нано- та біотехнологіями, які, у свою чергу, збагачують перелік не лише активних, але й допоміжних речовин.

Отже, біологічне значення допоміжних речовин на сьогодні дуже підвищилося. За сучасним уявленням, допоміжні речовини не тільки обумовлюють технологію та якість ліків як фізико-хімічної системи, але й виступають як її носії та регулятори біологічної активності.

За допомогою здатності ковалентних або іонних зв'язків МГА та ТММ відбувається їх зв'язування з активними фармацевтичними інгредієнтами ЛЗ, що сприяє підвищенню розчинності та біодоступності фармацевтичних препаратів.[54]

РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДНИЦЬКО-АНАЛІТИЧНИЙ

Промислові способи отримання меглюміну та трометамолу

Отримання меглюміну шляхом відновного амінування глюкози в лабораторних умовах. N-метилглюкамін (МГА) вперше був синтезований у 1932 р. фірмою «Дюпон», з метою одержання функціональних поверхнево-активних речовин і деяких розчинів, які є стабільними в широкому діапазоні рН та йонної сили. За хімічною природою МГА є похідним багатоатомного аміноспирту, який належить до класу глюкамінів, що утворюються шляхом відновлення глюкозиламіну або оксиму глюкози. N-алкільовані глюкаміни одержують з D-глюкози та відповідних алкіламінів. В промисловості МГА отримують відновним амінуванням глюкози в присутності різних каталізаторів.

Опис експеримента отримання МГА відновним амінуванням глюкози.

Синтез N-метилглюкаміну з D-глюкози відбувається в дві стадії :

1- стадія - амінування глюкози за допомогою метиламіну в метанольному розчині при температурі 3-5°C;

2 - стадія - каталітичне відновлення основи Шиффа, продукту першої стадії, при підвищеному тиску водню (15-20 атм) та температурі 55-60° С.

В тефлоновий стаканчик реактора для рідиннофазового гідрування поміщали суміш, що містить 7,5 мл метанолу, $7,8 \cdot 10^{-3}$ моль глюкози, $1,5 \cdot 10^{-2}$ моль монометиламіну та 0,28 г паладієвого каталізатора на ціолітовмісному алюмосилікатному носії (PdO/АЦ). Процес відновлюваного амінування глюкози проводили при 55⁰-60⁰С і тискові водню 15-20 атм протягом 5-6 годин.

Кристалізацію продукту МГА проводять в метанолі при температурі 6-9°C. Вихід МГА становить 60-70 %

Дослідження активності синтезованих каталізаторів в реакції відновного амінування глюкози проводили в установці підвищеного тиску – реакторі-автоклаві з укомплектованим тефлоновим стаканчиком (рис. 2.1).

Об'єм реактору – 25 мл, робочий тиск – 15-20 атм, температура 60°C.

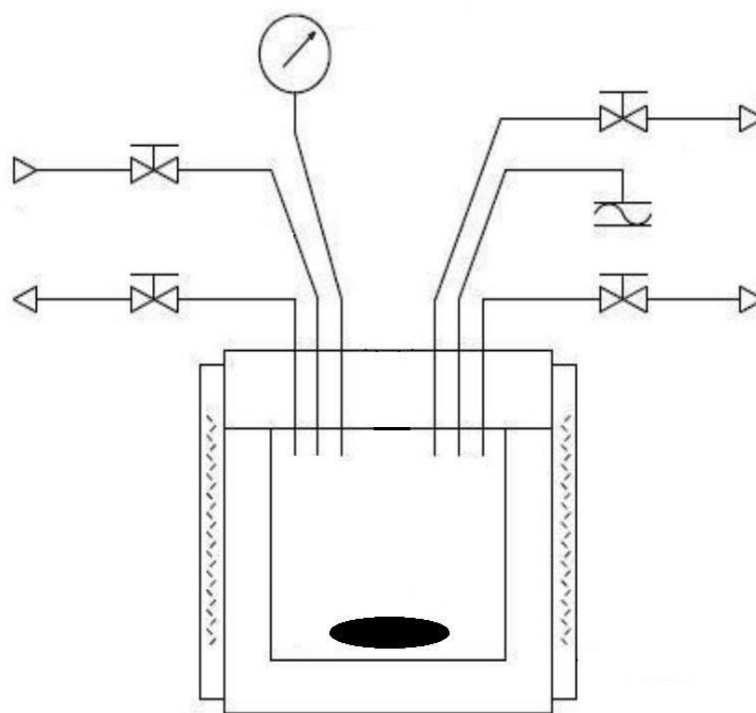


Рисунок 2.1 – Схема реактора-автоклава з укомплектованим тefлоновим стаканчиком

Реактор обладнаний технологічними отворами в кришці для подачі газу, контролю тиску і для запобіжної розривної мембрани. Перемішування в автоклаві даного об'єму здійснюється магнітною мішалкою з допомогою магнітного якоря. Контроль тиску здійснюється з допомогою манометру з нержавіючої сталі. Нагрівання відбувається водяною парою. Реактор комплектується вентилями і клапанами з хімічно стійкої нержавіючої сталі, розрахованими на високий тиск в ньому.

В якості розчинника застосовували дистильовану воду.

Отримання МГА шляхом каталітичного відновлювання амінування глюкози.

N-заміщений імін - органічна сполука загальної формули $R^1R^2C=NR^3$, в котрій атом нітрогену пов'язаний залкільною групою. Основи Шиффа — нерозчинні у воді і розчинні в органічних розчинниках маслянисті рідини або кристалічні речовини. Удосконалення процесу синтезу високоочищеного МГА

МОЖЛИВО на стадіях амінування та/або каталітичного відновлення.

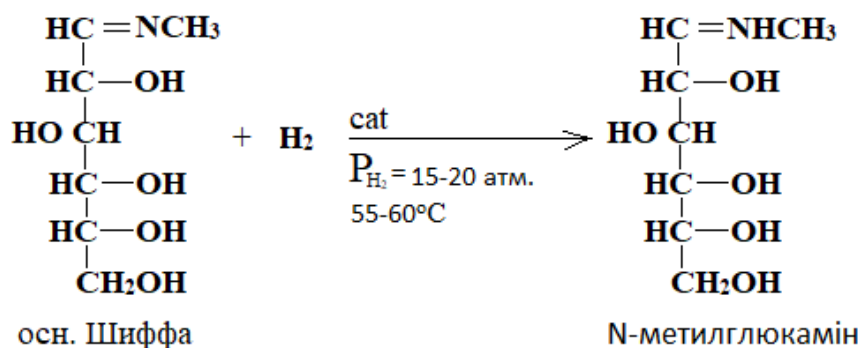
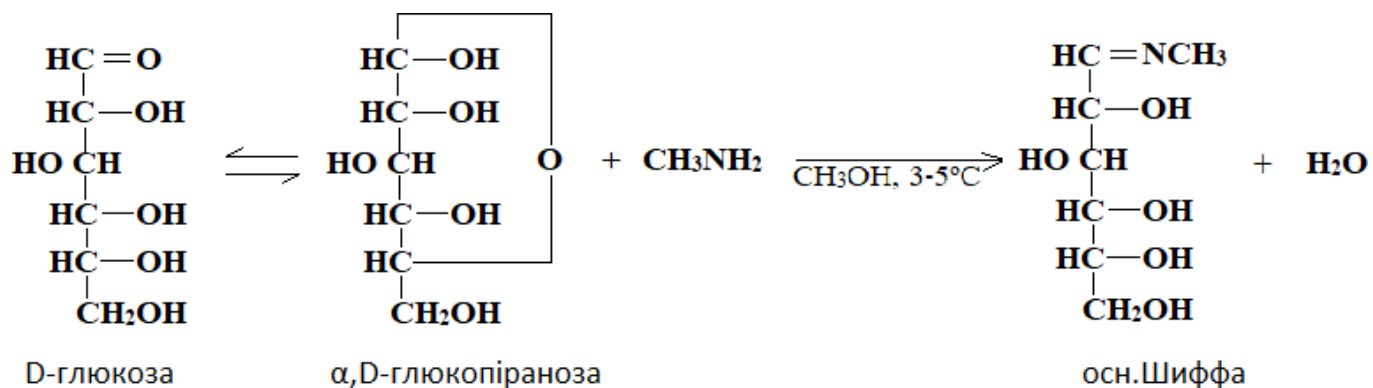


Схема отримання N-метилглюкаміну

В лабораторних умовах було проведено двостадійний спосіб отримання меглюміну шляхом каталітичного відновного амінування глюкози із застосуванням гетерогенізованного паладієвого каталізатора на цеолітовмісному алюмосилікаті за одночасове завантаження всіх реагентів.

Структурна формула меглюміну наведена на рисунку 2.2.

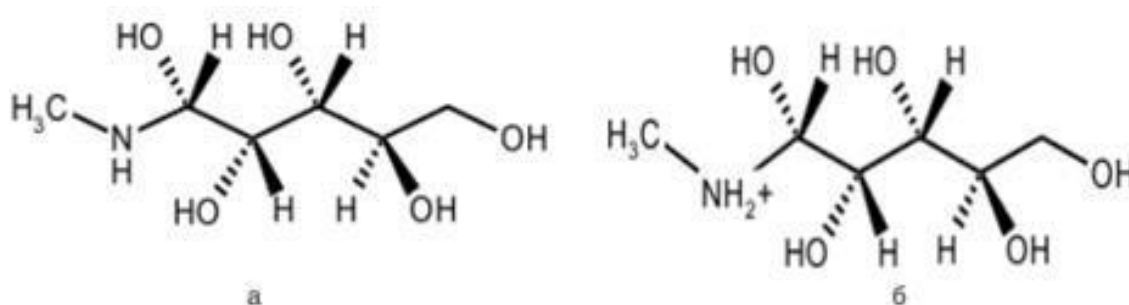


Рисунок 2.2 – Структурна формула меглюміну в молекулярній (а) та катіонній (б) формах

Державному реєстрі лікарських засобів МГА представлений як Меглюмін з низьким вмістом ендотоксинів – порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських форм (Мерк КГаА, Німеччина та Мерк С.Л.У, Іспанія). МГА описаний у провідних фармакопеях світу PhEur, USP, JP, які висувають відповідні вимоги щодо якості цієї субстанції, призначеної для виробництва лікарських засобів. За фізикохімічними властивостями та фармако-технологічними характеристиками МГА внесений до бази даних FDA неактивних інгредієнтів для застосування перорально, а також як інертну добавку рекомендовано для одержання парентеральних лікарських форм. Метиламінна група в молекулі МГА надає даній речовині властивості органічної основи (рКВ = 9,5 при 20°C, Тпл 128–132 °С, ізоосмотична концентрація 5,02 %), його водні та водно-спиртові розчини мають лужну реакцію; меглюмін у реакції утворення солі перебуває в катіонній формі (рис. б). Завдяки наявності в молекулі п'яти гідроксильних груп і вторинної аміногрупи, МГА легко утворює добре розчинні у воді четвертинні амонійні солі і стійкі комплекси з гетероциклічними та аліфатичними сполуками.

Міцні внутрішньо- і міжмолекулярні водневі зв'язки між гідроксильними групами і вторинним нітрогеном зумовлюють його високу сольобілізуючу

активність і розчинність у більшості органічних розчинників. Біофармацевтичні ефекти МГА пояснюються здатністю формувати стійкі комплекси аміноспирту з білками клітинних мембран, що приводить до зміни заряду та гіперполяризації мембран, впливає на калій / натрієвий насос. Крім того, МГА конкурентно взаємодіє з аніонами, сприяє їхньому селективному перенесенню через біологічні мембрани. В ряді випадків МГА підсилює терапевтичний ефект деяких болезаспокійливих, заспокійливих, снодійних засобів і м'язових релаксантів, покращує реологічні властивості крові та гемодинаміку, послаблює вплив осмотичного шоку на клітину, що зумовлено утворенням стабільних комплексів МГА з альбумінами крові і мембранними білками за рахунок водневих зв'язків. Пероральне введення МГА усуває гіперкислотність в шлунку, а при парентеральному введенні водних розчинів ліквідує метаболічний ацидоз в організмі людини.

Отримання трометамолу

Трис або трис (гідроксиметил) амінометан, або відомий під час медичного використання як трометамін або ТНАМ, являє собою органічну сполуку з формулою $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$ та структурною формулою (рис.2.3)

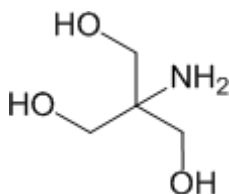


Рис. 2.3.- структурна формула трометамолу

Трис отримують промисловим способом шляхом вичерпної конденсації нітрометану з формальдегідом в основних умовах (тобто повторені реакції нітроальдолу) з отриманням проміжної сполуки $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNO}_2$, яке згодом гідрогенізують з отриманням кінцевого продукту.

Також може утворюватися трис сіль ацетилсаліцилової кислоти легко, майже з кількісним виходом, давати кристали з відмінним розчинність у воді. Сіль трометамолу має нижчу токсичність, ніж містить вільну ацетилсаліцилову кислоту, а також забезпечує підвищену біодоступність порівняно з вільною кислотою.

Інші нестероїдні препарати протизапальні засоби, які документально показані підвищеною розчинністю у воді у вигляді їх трометамолові солі, дозволяє використовувати їх в розчинах для ін'єкцій або офтальмологічних препаратів, включаючи індометацин та ніфлумінову кислоту. Ці солі зберігають розчинність у ліпідах так само, як і володіють розчинністю у воді, а їх терапевтична дія настільки ж ефективна, ніж вихідні вільні кислоти. Ці переваги також очікуються із солей трометамолу ібупрофену, кетопрофену тощо похідні карбонової кислоти.

Ще один приклад цінної трометамолової солі - активний інгібітор 5-ліпоксигенази (напроксен) (Рис. 2.4.).

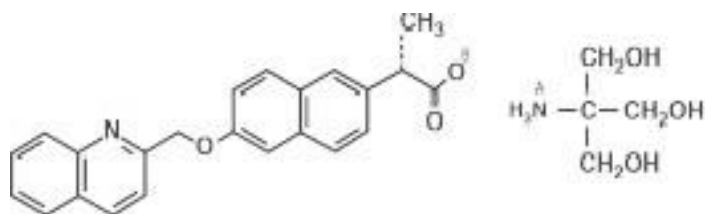


Рис. 2.4.- формула інгібітора 5-ліпоксигенази (напроксен)

Це перорально активний інгібітор 5-ліпоксигенази, який має протиалергічну дію та пригнічення бронхоконстрикції.

Фармакологічна активність меглюміну та трометамолу

Завдяки характерним особливостям молекулярної структури – наявність п'яти гідроксильних груп і вторинної аміногрупи, МГА проявляє солеутворюючі, сольобілізуючі та стабілізуючі властивості. Біофармацевтичні ефекти МГА зумовлені здатністю формувати стійкі комплекси аміноспирту з білками клітинних мембран, що дозволяє послаблювати вплив осмотичного шоку на клітину, знижувати токсичність лікарських засобів.

Літературні дані свідчать про утворення потрійних комплексів МГА із сульфамеразином та циклодестринами, що сприяє підвищенню розчинення лікарських засобів та вивільненню активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з ліпосомних композицій. Фармакокінетичні параметри солей МГА з такими мало розчинними АФІ, як: акридиноцтова, альфа-ліпоева, енолієва, гадотерова кислоти та їхніми похідними, доводять переваги меглюмінвмісних сполук, які спричиняють підвищення розчинності та біодоступності АФІ.

Особливої актуальності набуває використання МГА для моделювання необхідних фармако-технологічних показників твердих лікарських форм, що мають фіксовані комбінації АФІ з різними показниками розчинності. Узагальнення даних літератури свідчить про те, що МГА має фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості, які відкривають перспективи застосування цієї сполуки для розробки лікарських засобів із заданими фармако-технологічними характеристиками. [47]

Гексагональні рідкі кристали та надмолекулярні полімери з над амфіфілів на основі меглюміну були розроблені як системи доставки лікарських засобів для нанесення на шкіру. Оцінювали вплив ненасиченості жирних кислот на структуру та механічні властивості. Крім того, ми дослідили біосумісність системи та те, як тип води може вплинути на її біоадгезійні властивості. Меглюмін-олеїнова кислота (MEG-OA) була розташована у вигляді гексагональних рідких кристалів з вмістом води 30-70 мас.%, ймовірно, через її кривизну та підвищену розчинність у воді.

Меглумін-стеаринова кислота (MEG-SA) при вмісті води 10-80 мас.% Самостійно збирається у вигляді пластинчастої полімерної мережі, що можна пояснити малою рухливістю MEG-SA у воді через гідрофобну взаємодію між ланцюгами жирних кислот та Н -зв'язки між молекулами меглюміну та води. Обидві системи показали відповідні механічні параметри та біосумісність, що робить їх потенційними кандидатами для інкапсуляції терапевтичних молекул для доставки шкіри.

Крім того, спостерігалася сильна позитивна кореляція між кількістю незамерзлої зв'язаної води в системах на основі меглюміну та властивостями біоадгезії. Ця робота показує, що краще розуміння фізико -хімічних властивостей системи доставки ліків надзвичайно важливо для кореляції з бажаною біологічною реакцією і, таким чином, покращує продуктивність продуктів для біомедичних застосувань. [48]

Меглюмін використовують у складі оральних та парентеральних фармацевтичних засобів у процесі підготовки розчинних солей важкорозчинних органічних кислот. Меглюмін відіграє суттєву роль при підвищенні розчинності багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів.

Вважаємо, що присутність таких активних допоміжних речовин впливає на стимулюючу фармакотерапевтичну дію, яка спрямована на підвищення захисних сил (процесу саногенезу) і стимуляцію компенсаторних механізмів організму і, таким чином, в цілому, покращує фармакологічні властивості готових контрастних ЛЗ та знижує ризик виникнення побічних реакцій. Згідно з літературними даними допоміжні речовини: меглюмін, трометамол або трометамін завдяки їх властивостям значно покращують переносимість контрастних ЛЗ.

З метою встановлення патогенезу синдрому поліорганної недостатності новонароджених було проведено дослідження активності лактату, пірувату, сечовини та сукцинованої гідрогеназної активності венозної крові новонароджених з послідовностями перинатальної інфекції та перинатальної асфіксії.

Було встановлено надійне збільшення концентрації лактату, пірувату та їх співвідношення, що свідчить про наявність дефіциту клітинної енергії. Існував прямий кореляційний зв'язок між концентраціями пірувату та сечовини.

При застосуванні сукцинату натрію для зменшення вмісту молочної та піровиноградної кислот, їх співвідношення, підвищення активності сукцинованої дегідрогенази, що є свідченням поліпшення виробництва енергії мітохондрій, а також зменшує частоту реалізації шлунково-кишкової недостатності.

В ряді випадків МГА підсилює терапевтичний ефект деяких болезаспокійливих, заспокійливих, снодійних засобів і м'язових релаксантів, покращує реологічні властивості крові та гемодинаміку, послаблює вплив осмотичного шоку на клітину, що зумовлено утворенням стабільних комплексів МГА з альбумінами крові і мембранними білками за рахунок водневих зв'язків. Пероральне введення МГА усуває гіперкислотність в шлунку, а при парентеральному введенні водних розчинів ліквідує метаболічний ацидоз в організмі людини[56].

Фармакологічна активність трометамолу.

Трометамол [хімічна назва 2-amino-2-(hydroxymethyl) propane 1,3-diol] має молекулярну масу 121,1 та молекулярну формулу $C_4H_{11}NO_3$. Відповідно до Європейської фармакопеї субстанція є білим кристалічним порошком або безбарвними кристалами з невеликим характерним ароматом. Він добре розчиняється у воді, 5% водний розчин має рН від 10,0 до 11,5. Готовий Трометамол Н має осмолярність 470 мОсмол/л і є гіпертонічним щодо внутрішньоклітинної рідини – 280 мОсмол/л.

Фармакокінетика. Фармакокінетичні дослідження параметрів трометамолу нечисленні. При вивченні швидкості екскреції через 1 годину після інфузії 25% від загальної кількості трометамолу виявляється у сечі [52]Е.В. Brown та співавт. призначали 0,3 М ТММ здоровим молодим людям протягом 30-60 хв [27]. Через 1 год у сечі було виявлено 22% трометамолу, 60% – через 24 год і до 78% – через 72 год. Roberts вводили тваринам 0,3 М трометамолу протягом 5 год, а потім фізіологічний розчин протягом 2 год. через 2,5 години було виявлено 22%

трометамолу, 48,5% – через 5 годин та 66% – після 6 годин. Це вказує на те, що трометамол швидше екскретується в іонізованій формі. Ці дослідження показали, що екскреція трометамолу залежить не тільки від його повної концентрації у плазмі, але також визначається концентрацією його іонізованої фракції, яка швидше видаляється, якщо функція нирок не порушено. Швидка екскреція трометамолу може обмежувати її проникнення всередину клітин, особливо коли рН в нормі. За цих умов якщо 70% речовини екскретується протягом 3 годин, лише обмежена кількість трометамолу проникає у клітини.

H.Brasch та співавт. повідомили, що в експерименті препарат показав граничний час напіввиведення – 13 годин [57]. Кінцевий обсяг розподілу (3,7 мл/кг) вказав на накопичення препарату внутрішньоклітинно, але досягнення рівноваги між секторами відбувалося повільніше, ніж виведення препарату. Ці дані ставлять під сумнів: чи є внутрішньоклітинна дія трометамолу. Важливим фактором у терапії внутрішньоклітинного ацидозу. Відповідно до G.Nahas та співавт.[50] Трометамол - біологічно інертний аміноспирт, субстанція якого практично не метаболізується. Метаболізм трометамолу у людей мінімальний і становить лише невелику фракцію від виділення – до 1% [58]. Препарат швидко розподіляється у позаклітинному просторі та повільно проникає у внутрішньоклітинний простір, якби не еритроцити та гепатоцити. Згідно з подальшими дослідженнями встановлено, що трометамол розподіляється у більшому обсязі, ніж обсяг позаклітинний простір. Тому вважається, що трометамол проникає внутрішньоклітинно.

Препарат екскретується нирками у його протонізованій формі з кліренсом, що незначно перевищує кліренс креатиніну. У деяких дослідженнях 50-75% введеної дози було виділено із сечею в межах 24 год, в інших виділення трометамолу у здорових дорослих складало 64 та 77% після 2 та 3 днів відповідно.

На відміну від бікарбонату, який потребує відкритої системи для усунення вуглекислоти, щоб виявити його буферні властивості, трометамол ефективний у закритій або напівзакритій системі та підтримує її буферну ємність у присутності гіпотермії [49]. Невідомо, чи трометамол проникає в материнське молоко.

Рекомендується з обережністю використовувати препарат у жінок, що годують. Хоча внутрішньовенно застосовувати трометамол слід з обережністю, це ефективний та єдиний спосіб його застосування. Трометамол присутній у травному тракті, насамперед у його іонізованій формі, і коли дається орально, діє головним чином як проносне. Тільки у дуже великих дозах (700 мг 10% розчину) може впливати на кислотноосновний баланс крові.

Отже, трометамол здатний підтримувати нормальні значення рН крові протягом часу, достатнього для відновлення функції систем гомеостазу, у зв'язку з цим може застосовуватися при багатьох критичних станах, що супроводжуються ацидозом.

Застосування тонкошарової хроматографії у фармації

Тонкошарова хроматографія— метод розділення і аналізу сумішей речовин, що базується на їх різній сорбованості тонким шаром сорбенту (нерухомою фазою) при руху по ньому розчинника (рухомої фази). Як нерухома фаза використовується силікагель, оксид алюмінію, кізельгур, целюлоза, поліамідні матеріали, йонообмінні синтетичні смоли, мінеральноорганічні йоніти, як рухома фаза — органічні розчинники (напр., спирти, кетони, феноли, їх суміші).

Техніка проведення: на пластинку з алюмінієвої фольги або полімеру наносять досліджувану суміш- мегюмін. Пластинку вміщують у ванночку з елюентом, причому стартова лінія не повинна стикатися з елюентом, після чого ванночку герметично закривають (рис. 2.3). [59]

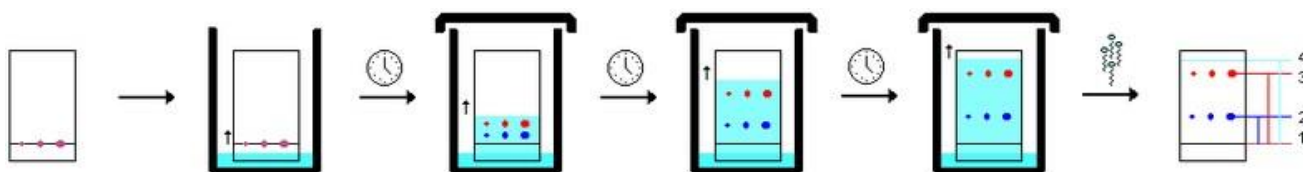


Рисунок 2.3 – Проведення тонкошарової хроматографії меглюміну

Пластина з нанесеними краплями зразків (суміш червоного і синього компоненту) в процесі поділу.

Найпростішим варіантом планарної хроматографії є паперова хроматографія, коли поділ виробляють з використанням спеціального паперу.

Для поділу використовуються пластини на основі оксиду алюмінію та силікагелю. Найбільш поширені пластини на основі силікагелю. Оксид алюмінію і силікагель, як правило, розміщується на скляній, металевій або пластиковій основі. У ряді випадків до сорбенту додається флуоресцентний індикатор синього або зеленого кольору (табл 2.1).

Розвиток процесу хроматографування у часі зображено на рисунку 2.4.

Таблиця 2.1. Порівняння характеристик платівок для класичної (ТСХ) та високоефективної (ВЕТСГ) тонкошарової хроматографії.[60]

Характеристики	<i>ТШХ</i>	<i>ВЕТСГ</i>
Середній розмір частинок, мкм	5 -20	5-7
Товщина шару, мкм	250	100,200
Кількість проб	12	36 -72
Довжина пробігу фронту розчинника, мм	100– 150	30 – 50
Час поділу, хв	30 - 200	3 -20
Кількість розчинника, мл	50	5 -10
Межа детектування, НГ поглинання	100 - 1000	10 - 100
Флуоресценція	1 – 100	0,1 - 10

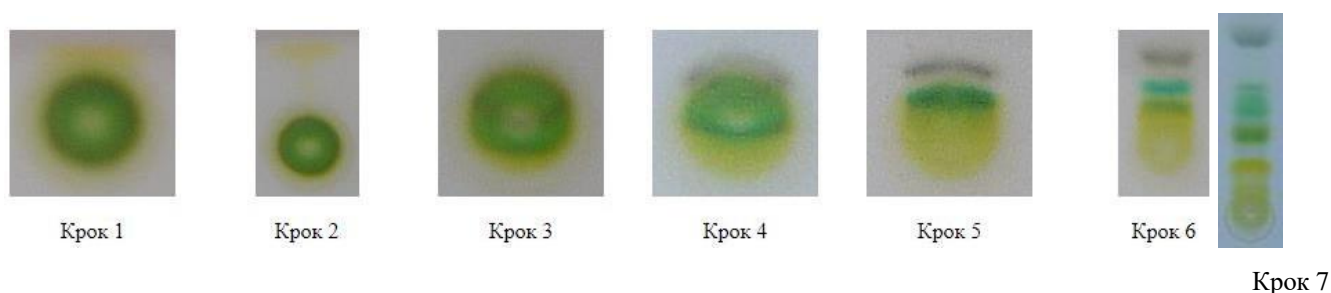


Рисунок 2.4 – Розвиток процесу хроматографування у часі

Також існують NH₂-, CN-, ДІОЛ, і RP модифіковані сорбенти для аналізу речовин не розділюючихся на силікагелі безпосередньо. Поділ, як правило, проводиться у спеціальних герметичних камерах для ТШХ.

На якість поділу компонентів суміші планарної хроматографії впливає велика кількість чинників: тип розділової камери; попереднє насичення камери та шару сорбенту парами рухомої фази; стартовий розмір плями; відстань від старту до нижнього краю платівки; відносна вологість повітря лабораторного приміщення; середній діаметр частинок та їх форма; товщина та рівномірність нанесення шару сорбенту; наявність мікроушкоджень шару; тип речовини, що зв'язує сорбент; швидкість елюювання; об'єм розчинника у камері; наявність домішок в елюенті; конвекція у газовій фазі всередині камери.

Для поділу сумішей речовин у тонкому шарі сорбенту застосовують адсорбційну, розподільну та іонообмінну хроматографію, що відрізняються, насамперед характером взаємодій між розчиненими речовинами та твердою або

рідкою фазами, з якими вони стикаються. Насправді ці взаємодії майже будь-коли протікають ізольовано, і поділ речовин обумовлено кількома взаємодіями. При виборі відповідного варіанту хроматографії впершу чергу слід звернути увагу на будову речовин, що розділяються. За допомогою адсорбційної та розподільчої хроматографії поділяються речовини, будова яких відрізняється природою, числом та характером полярних та неполярних замісників. При хроматографуванні в тонкому шарі сорбенту найчастіше застосовують адсорбційну хроматографію, яка простіше виконання, ефективніша, а результати аналізу більш відтворювані.

Хроматографічний аналіз N-метилглюкаміна

Аналітична тонкошарова хроматографія широко застосовується в органічній хімії для поточного аналізу сумішей (сумарний час експерименту 2-10хв). Нерухомою фазою служить силікагель нанесений на пластинку (найчастіше товсту алюмінієву фольгу). Як рухомих фаз застосовують органічні розчинники. Для оцінки хроматографічної поведінки речовин в певних умовах використовують величину R_f , яка дорівнює відношенню відстані l , яку пройшла речовина, до відстані, що пройшов розчинник, L

R_f характеризує швидкість переміщення зони компонента по паперу та залежить не від присутності інших речовин, а залежить лише від природи рідкої рухомої та нерухомої фаз.

Основне застосування ТШХ у фармацевтичному аналізі — ідентифікація й граничний контроль домішок.

Застосування тонкошарової хроматографії в фармації

1. Реактиви

Метанол ГОСТ 6995-77; ацетон ГОСТ 2603-79; амоніак водний ГОСТ 3760-64; водадистильована ГОСТ 6709-72; насичений розчин аргентуму нітрату в ацетоні; хроматографічні пластини Силуфол УФ-254 (Чехія)

2. *Апаратура*

Хроматографічна камера для ТШХ

Камера насичена парами аміаку

Мікрошприци МШ-10

Розпилювач для обробки пластин

Шафа сушильна

3. *Підготовка проб до аналізу*

0,1 мл реакційної маси розчиняють в 10 мл дист. води

0,1г глюкози розчиняють в 10 мл дист. води

4. *Спосіб розділення*

Хроматографія висхідна, одномірна. Камера для насичення. Роздільний шлях 10 см

- Носій
- Стандартні пластини Силуфол УФ-254: сидікагель, закріплений на алюмінієвій фользі

5. *Нанесення проб на хроматографічні пластини*

Приготовлені проби наносяться за допомогою мікрошприця на лінію старту. Точки розміщуються на пластині на відстані 1.5 -2.0 см одна від одної та від бічних країв пластини. Потім оброблені пластини занурюють в розділюючу суміш таким чином, щоб нанесені зразки не торкалися розчинника.

6. *Проведення аналізу – хроматографування*

- На стартову лінію пластини наносять по 0,005мл та 0,01мл (5 мкл та 10 мкл) водного розчину реакційної маси и 0,005мл (5 мкл) розчину-свідку. Пластину з нанесеними зразками занурюють в камеру, заздалегідь впродовж 1,5-2годин насичену сумішшю розчинників метанол- ацетон- 25% аміак в співвідношенні 45:45:10.

- Після випаровування розчинників з нанесених проб пластинку поміщають у хроматографічну камеру якомога більш вертикально, стежачи за тим, щоб плями або смуги знаходилися вище поверхні рухомої фази. Камеру закривають, залишають її при температурі від 20 до 25 °С у захищеному від прямих сонячних променів місці.

- Після того як рухома фаза пройде необхідну відстань 10 см, пластинку виймають, сушать на повітрі і виявляють плями зазначеним способом.

- Висушену пластину обприскують за допомогою розпилювача реактивом для виявлення продуктів: насичений розчин аргентуму нітрату в ацетоні. Оброблену пластину поміщують на 15 хв. в камеру, насиченої амоніаком і потім відразу нагрівають до 800 С до появи чітких темних плям.

7. Розчин для обприскування

1,0 мл насиченого водного розчину аргентуму нітрату при перемішуванні додають до 20 мл ацетону, а потім повільно по краплинах додають воду по повного розчинення випавшого в осад AgNO_3

8. Результати хроматограми

Rf МГА – 0,10

Rf глюкози – 0.35

Rf двох неідентифіцированих домішок 0,45 та 0,75

9. Обробка результатів

Дана хроматографічна методика ТШХ дозволяє проводити контроль за повнотою конверсії глюкози при виробництві МГА, встановлювати наявність побічних неідентифікованих домішок.

10. Процес відновного амінування глюкози вважається закінченим, якщо на хроматограмі залишається тільки одна пляма, що належить МГА.

Хроматографічний аналіз трометамолу на прикладі декскетопрофену трометамолу, в зв'язку з тим, що застосування цього методу для чистого трометамолу не знайдено в літературі.

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи(ППХС).

- 37,0мг СЗ декскетопрофену трометамолу поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у 8 мл води Р, додають 0,1 мл розчину СЗ кетопрофену, доводять об'єм до позначки водою Р та перемішують.
- 2,0 мл отриманого розчину пропускають крізь попередньо підготований картридж для твердофазної екстракції Waters Oasis® MAX Vac RC 60 mg (фірма «Waters», кат. № 186000371), після чого картридж промивають 2 мл води Р. Далі крізь картридж пропускають 2 мл суміші 2-пропанол Р – оцтова кислота льодяна Р (95 : 5), збирають елюент у пробірку і використовують як розчин для перевірки придатності хроматографічної системи.

Розчин для перевірки чутливості хроматографічної системи (ПЧХС).

- 5,0мл розчину порівняння поміщають у мірну колбу зі світлозахисного скла місткістю 20 мл, доводять об'єм розчину до позначки сумішшю 2-пропанол Р – оцтова кислота льодяна Р (95 : 5) та перемішують.

Усі розчини використовують одразу після приготування.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка хроматографічна, розміром (4,6 x 250) мм, Chiralcel® OJ-H, розмір частинок 5 мкм, або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;
- рухома фаза: гексан Р – 2-пропанол Р – оцтова кислота льодяна Р (90 : 10 : 0,6);
- швидкість рухомої фази: 0,6 мл/хв;
- температура колонки: 25 °С;
- детектування за довжини хвилі: 254 нм;
- об'єм інжекції: 5 мкл.

Хроматографують 3 рази розчин для перевірки придатності хроматографічної системи, 2 рази розчин для перевірки чутливості

хроматографічної системи, 5 разів розчин порівняння, 5 разів випробовуваний розчин.

Час утримування піка декскетопрофену близько 27 хв, час утримування піка R-(–)-енантіомеру кетопрофену близько 20 хв ($RR_t \approx 0,75$ відносно часу утримування піка декскетопрофену).

Перевірка придатності хроматографічної системи

Хроматографічна система вважається придатною за таких умов:

- RSD площ піка декскетопрофену на хроматограмах розчину порівняння має бути не більше 2,11 % для 3-х послідовних хроматограм, не більше 3,02 % для 4-х послідовних хроматограм і не більше 3,72 % для 5 послідовних хроматограм.

- коефіцієнт розділення між піками декскетопрофену та R-(–)-енантіомеру кетопрофену на хроматограмах розчину для перевірки придатності хроматографічної системи має бути не менше 2,0;

- коефіцієнт симетрії піка декскетопрофену на хроматограмах розчину порівняння має бути від 0,5 до 1,5;

- співвідношення сигнал/шум для піка декскетопрофену на хроматограмах розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи має бути не менше 10 : 1;

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком декскетопрофену на хроматограмах розчину порівняння, має бути не менше 5000 т. т.;

На хроматограмах випробовуваного розчину середнє значення площ піків R-(–)-енантіомеру кетопрофену не має перевищувати середнього значення площ піків декскетопрофену на хроматограмах розчину порівняння (не більше 1,5%).

Обробка результатів за даною методикою

Хроматограми, отримані в умовах визначення R-(–)-енантіомеру кетопрофену:

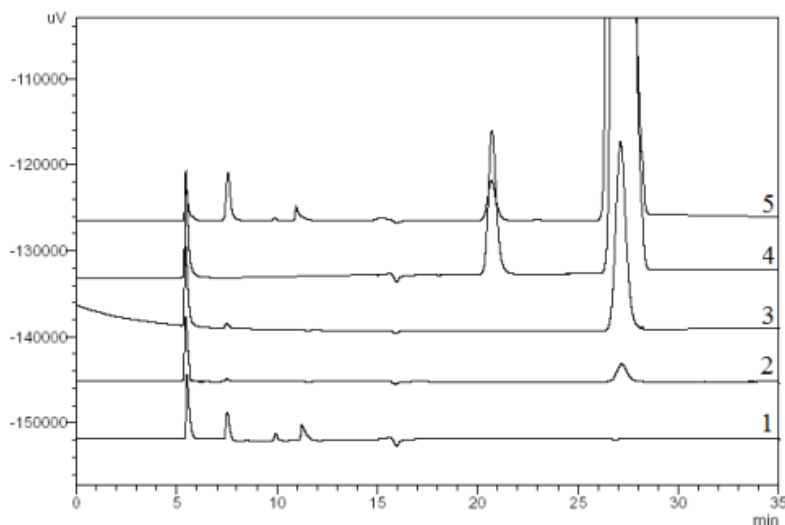


Рис. 2.5. Хроматограми розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи, отримані за методикою кількісного визначення супровідних домішок: - пік з $R_t = 27,186$ хв відповідає декскетопрофену ($S/N = 624,93$);

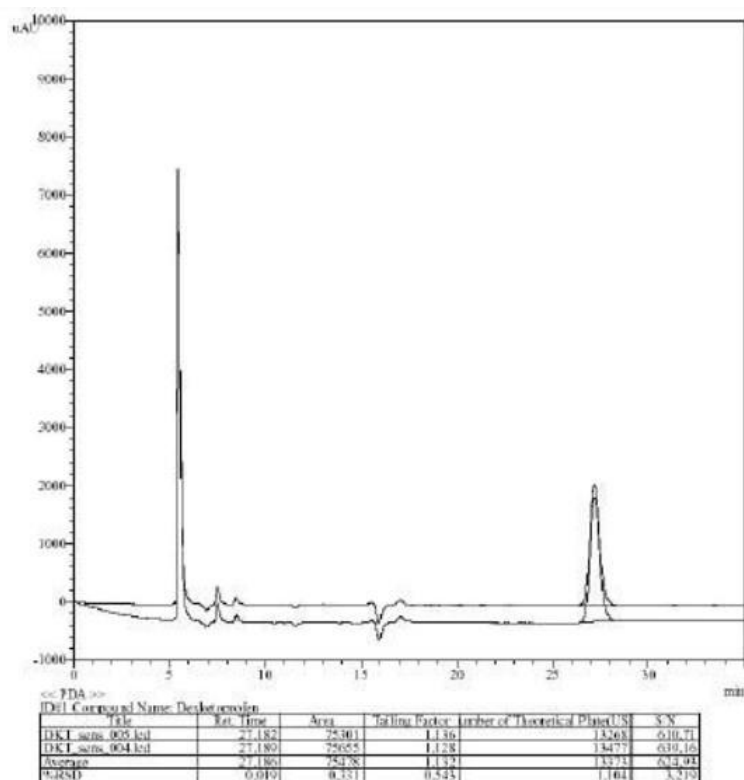


Рис. 2.6.- Хроматограми розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи.

Отримані дані за методикою кількісного визначення супровідних домішок:

- пік з $R_t = 27,186$ хв відповідає декскетопрофену ($S/N = 624,93$);

Часи утримування піків R-(–)-енантіомеру кетопрофену та декскетопрофену на хроматограмі випробовуваного розчину (20,712 хв та 27,014 хв) та на хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи (20,717 хв та 27,022 хв) співпадають з точністю 0,02 % та 0,03 % відповідно при критерії прийнятності $\leq 1,85$ % (рис. 2.5.).

На хроматограмі випробовуваного розчину пік R-(–)-енантіомеру кетопрофену та пік декскетопрофену повністю розділяються (рис. 2.5.); коефіцієнт розділення цієї пари піків дорівнює 7,561.

Висновки до розділу 2

На підставі даних джерел літератури встановлено, що хімічна модифікація ЛЗ за допомогою таких органічних амінопротонних акцепторів, як трометамол і меглюмін, сприяє підвищенню біологічної доступності активної речовини за рахунок переведення нерозчинного АФІ у водорозчинну сольову форму, завдяки здатності ТММ та МГА утворювати розчинні солі з АФІ кислотного характеру. Висока солюбілізуюча активність МГА та ТММ зумовлена потужними внутрішньо- та міжмолекулярними водневими зв'язками між гідроксильними групами та атомом нітрогену аміногрупи різної функціональності.

Можна зробити висновки, що N-метилглюкамін представляє собою хімічно стабільну гігроскопічну кристалічну речовину білого кольору, добре розчинну у воді та більшості полярних органічних розчинників. Проявляє лужні властивості ($pK=9,6$), має здатність до солетворення; стабілізує лікарські засоби; проявляє високу фармакологічну дію завдяки солюбілізуючих властивостей. За допомогою потужних внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків між гідроксильними групами та вторинним нітрогеном відбувається взаємодія МГА з активним фармацевтичним інгредієнтом, що сприяє підвищенню розчинності та біодоступності лікарського засобу.

Застосування тонкошарової хроматографії для аналізу реакційної маси при виробництві меглюміну дала можливість визначити хроматографічної поведінки речовин в певних умовах. Тобто основне застосування ТШХ у фармацевтичному аналізі — ідентифікація й граничний контроль домішок.

Проведено рідинну хроматографію декскетопрофену трометамолу для чутливості хроматографічної системи, де дійшли до висновку, що на хроматограмах випробовуваного розчину виявлено середнє значення площ піків R-(–)-енантіомеру кетопрофену, який не має перевищувати середнього значення площ піків декскетопрофену на хроматограмах розчину порівняння.

РОЗДІЛ 3. ПРОЕКТНО-РЕКОМЕНДАЦІЙНИЙ

3.1 Технологічна схема виробництва меглюміна, загальні характеристики

Технологічна схема виробництва меглюміна з низьким вмістом ендотоксинів

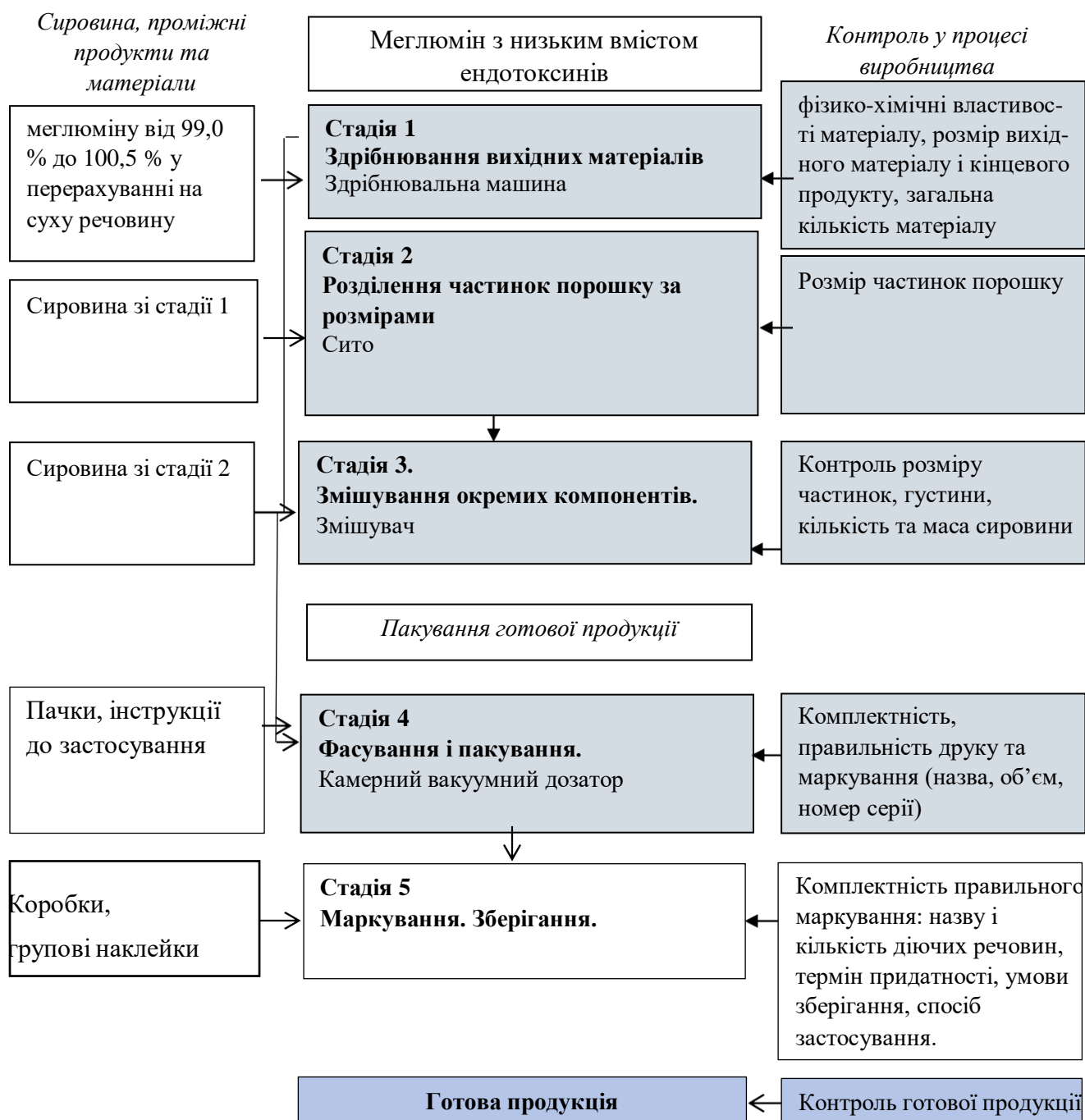


Рисунок 3.1 – Технологічна схема виробництва меглюміна з низьким вмістом ендотоксинів

Загальні характеристики виготовлення меглюміна у лікарській формі порошку

Порошки – тверда лікарська форма для внутрішнього та зовнішнього застосування, що складається з одного або кількох подрібнених речовин та що володіє властивістю сипкості. Порошки належать до лікарських форм, що застосовувалися ще близько 3000 років до н. е., але не втратили свого значення до теперішнього часу.

Переваги порошоків як лікарської форми:

- 1) висока фармакологічна активність, пов'язана з тонким подрібненням лікарських речовин;
- 2) нескладність виготовлення порівняно з таблетками, пігулками;
- 3) портативність і велика стійкість при зберіганні у порівнянні з рідкими лікарськими формами;
- 4) універсальність складу, що можуть входити неорганічні та органічні речовини, в тому числі порошки рослинного та тваринного походження.

Недоліки:

- 1) повільніше порівняно з розчинами дія лікарських речовин, оскільки останні в порошках, перш ніж всмоктатися, повинні розчинитись;
- 2) деякі речовини можуть змінювати властивості під впливом довкілля:
 - а) втрачати кристалізаційну воду, наприклад, натрію сульфат, натрію тетраборат та ін;
 - б) поглинати вуглецю діоксид з повітря, перетворюючись на інші сполуки (магнію оксид перетворюється на магнію карбонат;
 - в) змінюватись під дією кисню повітря (окислення кислоти аскорбінової), вологи (відволоження) анальгіну, амідопіріну, екстракту беладони сухого)
- 3) деякі лікарські речовини у формі порошоків мають подразнюючу дію на слизову оболонку (калію та натрію броміди), яке не спостерігається при їх застосування у вигляді розчинів.

Технологія виготовлення меглюміну.

Процес виробництва цієї лікарської форми складається з таких стадій:

1. Здрібнювання вихідних матеріалів.
2. Розділення частинок порошку за розмірами.
3. Змішування окремих компонентів.
4. Фасування і пакування.

Здрібнювання вихідних матеріалів. На стадії здрібнювання важливо правильно вибрати здрібнювальну машину: враховуються фізико-хімічні властивості матеріалу, розмір вихідного матеріалу і кінцевого продукту, загальна кількість матеріалу, який необхідно здрібнювати.[61]

Розділення частинок порошку за розмірами. Залежно від медичного призначення і способу застосування до порошоків висувають різні вимоги стосовно дисперсності. Кристалічні порошки, призначені для розчинення перед їх вживанням хворим (магнію сульфат, кислота борна та ін.), зазвичай відпускають у вигляді середньодрібних, середньокрупних і навіть крупних порошоків (0,2—0,3 мм). При просіюванні сумішей через отвір сита насамперед проходять частинки більш дрібні і ті, які мають більшу масу. Потім відсіваються легші і більші за розміром частинки. Унаслідок цього відсів являє собою масу із шарами різної якості. Тому інгредієнти після просіювання необхідно знову ретельно змішати.

Змішування окремих компонентів. Змішування порошоків здійснюють у змішувачах. Найбільш простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять приблизно в однакових кількостях, із частинками однакових розмірів, близькими за густиною. Усі компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Якщо при зазначених однакових умовах питома маса порошоків, що змішуються, різна, то тривалість перемішування збільшується.

Якщо в суміш входить компонент у невеликій кількості, то для підвищення рівномірності розподілу необхідне додаткове здрібнювання його частинок. При цьому, чим менша його концентрація в суміші, тим дрібніші повинні бути

частинки цього інгредієнта. При значній різниці в розмірах частинок окремих компонентів доцільно зменшити великі частинки до розмірів найменших для одержання рівномірної суміші.

Фасування та пакування порошків. Фармацевтична промисловість випускає прості і складні порошки, як правило, у багато-дозових упаковках (нерозділені). Фасування порошків здійснюється за допомогою спеціальних дозаторів: в основному шнекових і вакуумних, які працюють за об'ємним принципом. Об'ємні дозатори прості за будовою, нескладні в експлуатації і при відносній похибці 2-3% забезпечують продуктивність до 300 доз за хвилину. Із зменшенням дози препарату і збільшенням швидкості дозування похибка зростає.

Принцип роботи камерного вакуумного дозатора поданий на рисунку 3.2.



Рисунок 3.2 – Принцип роботи камерного вакуумного дозатора

Порошок, що фасується, подається в завантажувальну лійку 1. Мішалки 2 і 3, які обертаються відповідно навколо вертикальної і горизонтальної осей, забезпечують рівномірний розподіл порошку в наповнювальній камері 4. У роторі 6, що замикає низ наповнювальної камери, розташовані вісім дозувальних отворів 5. Із центра колеса в ці отвори встановлені на різьбі дозувальні поршні 8, які визначають об'єм наповнення. Ротор періодично, після кожного циклу, повертається на $1/8$ його об'єму, дозувальні отвори

встановлюються під наповнювальною камерою, при цьому порошок всмоктується в отвори, що знаходяться під вакуумом. Після двох циклів зовнішня поверхня наповнювального колеса очищається ракелем 9, а надлишок порошку відсмоктується. Подальші два цикли переводять ротор у положення суміщення з отвором горловини підготовленого флакона 7. Порошок висипається у флакон під дією короткого імпульсу стиснутого повітря.

Маркування. Зберігання. Порошки для зовнішнього і орального застосування на етикетці мають назву і кількість діючих речовин, термін придатності, умови зберігання, спосіб застосування. Для оральних порошоків додатково зазначають назву і концентрацію всіх антимікробних консервантів.

Зберігають порошки в щільно закритих контейнерах; якщо препарат містить леткі речовини,—у повітронепроникних контейнерах.

Технологічна схема виробництва трометамолу, загальні характеристики

Технологічна схема виробництва трометамолу

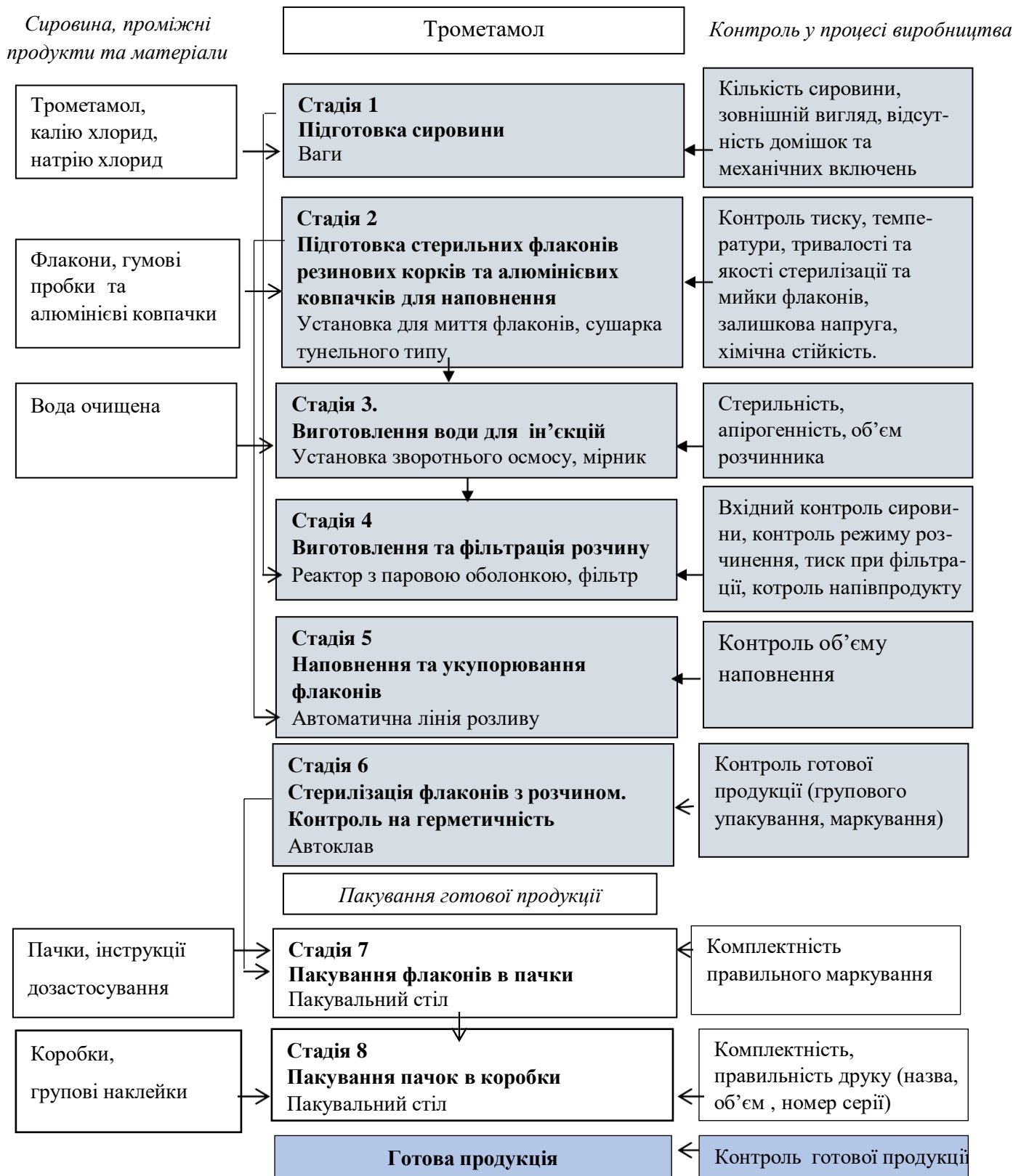


Рисунок 3.3 – Технологічна схема виробництва трометамолу

Характеристика опису виробництва трометамолу в формі парантеральних лікарських засобів

Переваги. Основними перевагами при парентеральному введенні ліків є точність дозування і швидкість дії препаратів. Адже вони надходять безпосередньо в кров і що важливо – у незмінному вигляді на відміну від ентерального (через рот) введення. При використанні парентерального введення є можливість проведення лікування у людей, які перебувають без свідомості або дуже ослаблені. Недоліки Обов'язкова присутність медичного працівника. Хоча багато людей вміють робити уколи самостійно, не вдаючись до допомоги інших. Можливість проникнення хвороботворних бактерій в організм під час проколу шкіри. Тому всі інструменти і розчини повинні бути стерильні, а місце уколу ретельно опрацьовано спиртом. Поява на місці уколу синців і гематом. З цим наслідком можна впоратися шляхом накладення компресів зі спирту, навпіл розведеного з водою. Можливість виникнення емболії – потрапляння бульбашок повітря в судинне русло, яке може привести до летального результату. Але при правильній техніці проведення ін'єкцій розвиток такого наслідку виключений. У багатьох людей з дитинства спостерігається патологічна боязнь уколів, яка може не пройти навіть у дорослому житті.

Загальні правила згідно наказу №398 додаток 2

Ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні розчини необхідно виготовляти в асептичних умовах з подальшою стерилізацією. Спосіб та режим стерилізації повинні бути зазначені в чинних нормативних документах. При виготовленні парентеральних лікарських засобів використовують розчинники (вода для ін'єкцій, жирні олії, етилолеат та ін.), які повинні бути вказані в рецептах, замовленнях (вимогах) ЛЗ або офіційних прописах (ДФУ, НД). [62] Водні розчини для ін'єкцій виготовляють масооб'ємним методом: лікарську речовину беруть за масою, а розчинник — до одержання визначеного об'єму розчину. Розчинення та змішування компонентів проводять з використанням мірного посуду (мірних колб) або кількості розчинника, необхідного для виготовлення

розчину, визначають розрахунковим способом з урахуванням густини розчину даної концентрації чи коефіцієнта збільшення об'єму. Розчинення лікарських речовин проводять з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей. Легкорозчинні речовини розчиняють при кімнатній температурі, повільно- та важкорозчинні (фурацилін, глюкоза та ін.) — при нагріванні. Натрію гідрокарбонат розчиняють при температурі 18-20 °С, обережно перемішуючи, оскільки при енергійному перемішуванні відбувається деструкція натрію гідрокарбонату з виділенням вуглекислого газу.

Технологія виробництва інфузійних лікарських засобів

Основними стадіями виробництва є:

1. Підготовка виробництва;
2. Підготовка сировини і води для ін'єкцій;
3. Підготовка флаконів до наповнення;
4. Приготування і фільтрація розчину;
5. Наповнення, закупорювання і закатка флаконів;
6. Пакування, маркування готової продукції.

Стабілізація. Розчини лікарських речовин, які при стерилізації піддаються гідролізу, реакціям окиснення-відновлення, декарбоксілювання, полімеризації та ін., необхідно стабілізувати. Кількість стабілізатора, що додають, повинна бути зазначена в чинних нормативних документах.

Стерилізація. Флакони з розчинами підлягають стерилізації згідно з вимогами ДФУ та інших чинних нормативних документів. Перед стерилізацією їх маркують шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами. Стерилізацію розчинів необхідно здійснювати на пізніше 3 год від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (фармацевт або провізор). Повинні бути визначені способи диференціації простерилізованої та простерилізованої продукції. Важливо проконтролювати ефективність процесу стерилізації, який досягається забезпеченням відповідного температурного режиму роботи стерилізаторів і періоду стерилізації. Необхідно контролювати показники манометрів стерилізатора і термометрів на різних місцях

стерилізаційної камери. Перевірку режиму роботи парових стерилізаторів виконують за допомогою хімічних термотестів і термоіндикаторів.

Місткості (реактори), в яких здійснюють приготування розчинів для інфузій, повинні бути скляні, фарфорові, емальовані або із спеціальних сортів сталі, герметично закриватися, бути забезпеченими мішалкою і, у ряді випадків, паронагрівачем. Вони не повинні мати вад, щоб уникнути забруднення розчинів або хімічної дії на них. Всі частини технологічного устаткування, що стикаються з розчинами, повинні бути виготовлені з хімічно стійких матеріалів.

Закриті ємності для вихідних розчинів чи напівпродуктів повинні бути попередньо очищені та простерилізовані; у чистих приміщеннях проводять контроль на наявність частинок у стані спокою, при роботі установок і в процесі виробництва. Застосовують лазерний пристрій для підрахунку частинок.

Розчини для інфузій готують за ваго-об'ємним принципом, тобто розчинювані речовини беруть по вазі, а розчинника стільки, щоб отримати заданий об'єм розчину. [63]

Для збільшення швидкості розчинення можна змінювати температурний режим, зменшувати в'язкість шляхом зміни гідродинамічних умов і попередньо подрібнювати вихідну речовину. Часто технологічний процес розчинення проводять у реакторах, що мають обігрів паром або охолодження системи водою чи розсоллом, і перемішуючий пристрій. Перемішування дозволяє переміщати шари рідини в реакторі, змінюючи різницю концентрацій речовини у розчиннику і замінюючи молекулярну дифузію в рідкому середовищі на конвектний і турбулентний масоперенос. Інтенсивне перемішування зменшує товщину дифузного межового шару, інтенсивний масоперенос сприяє швидкому завершенню розчинення.

Найбільш поширеним та використовуваним у виробництві при приготуванні інфузійних розчинів є механічне перемішування за допомогою мішалок різної конструкції. Залежно від швидкості обертання вони діляться на тихохідні (0,2-1,3 об/с) та швидкохідні (2-30 об/с). Робочою їх частиною є лопаті різної форми, які кріпляться на валу і приводяться в обертальний рух від електродвигуна через

передавальний механізм. За влаштуванням лопатей розрізняють мішалки лопатеві, пропелерні, турбінні та ін. Вони застосовуються для перемішування рідин малої в'язкості і складаються з двох чи більше лопатей і навіть можуть бути багаторядними (багатоярусними), коли для збільшення об'єму перемішуваних шарів на одному валу кріпиться декілька лопатей на різній висоті.

Інфузійні розчини повинні піддаватися стерилізуючій фільтрації.

Після стадії фільтрації наступною є стадія наповнення первинної упаковки інфузійними розчинами, закупорювання флаконів або герметизація полімерних ємностей. Цей процес на фармацевтичних підприємствах частково або повністю автоматизований і здійснюється за допомогою дозуючих установок різної конструкції і продуктивності.

Підготовка тари і закупорювальних засобів. Підготовка первинної упаковки інфузійних лікарських засобів включає ряд операцій: розтарювання, перегляд і відбраковування, набір у касети (за необхідності), миття, сушіння, стерилізацію. Кожна з них або групи операцій повинні проводитися в приміщеннях певного класу чистоти, обумовленого особливостями виробництва конкретного препарату.

Підготовки флаконів. Миття зовнішньої і внутрішньої поверхні флаконів здійснюється в основному із застосуванням шприцевого або ультразвукового методу або їх комбінацій.

Метод шприцювання оснований на обробці флаконів під тиском профільтрованими водою очищеною, парою, повітрям при положенні флакона горловиною вниз.

Ультразвуковий спосіб миття оснований на використанні коливань, що випромінюються магнітострикційними перетворювачами, вмонтованими у дно або кришку апарата. При даному способі миття флакони занурені у воду на певній відстані від випромінювачів.

Ефективнішим є контактнo-ультразвуковий спосіб очищення за рахунок безпосереднього контакту стінок флакона з джерелом коливань. При цьому ультразвукові коливання збуджуються у самому виробі, що очищається, який стає випромінювачем, і очищення поверхні здійснюється як за рахунок специфічних

ефектів, що виникають в рідині (імпульси тиску при захлопуванні кавітаційних порожнин), так і за рахунок механічних коливань самого флакона. У промислових умовах миття флаконів здійснюється на типовому устаткуванні вітчизняного виробництва (наприклад, лінія підготовки флаконів АЛВ виробництва Маріупольського ЗТО) або на імпорتنих.

Обполіскування флаконів проводять водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Після миття флакони за допомогою передавального пристрою надходять на стерилізацію. На цьому етапі використовуються сушильно-стерилізаційні установки тунельного типу, де флакони проходять три зони: нагрів до температури стерилізації, витримка при цій температурі протягом заданого часу і охолодження. У всі зони тунеля подається профільтроване через фільтр тонкого очищення стерильне повітря в ламінарному потоці. Температура стерилізації в зоні повинна підтримуватися в межах 315 ± 35 °С, залежно від цього тривалість стерилізації складає від 5 до 30 хвилин.

Прикладом використовуваного устаткування для стерилізації може служити тунель сушильної стерилізації (камера Крупіна) (рис. 3.4); установка сушильної стерилізації LAS (Данія); тунельний стерилізатор «Пірокленз» (Голландія) та ін.

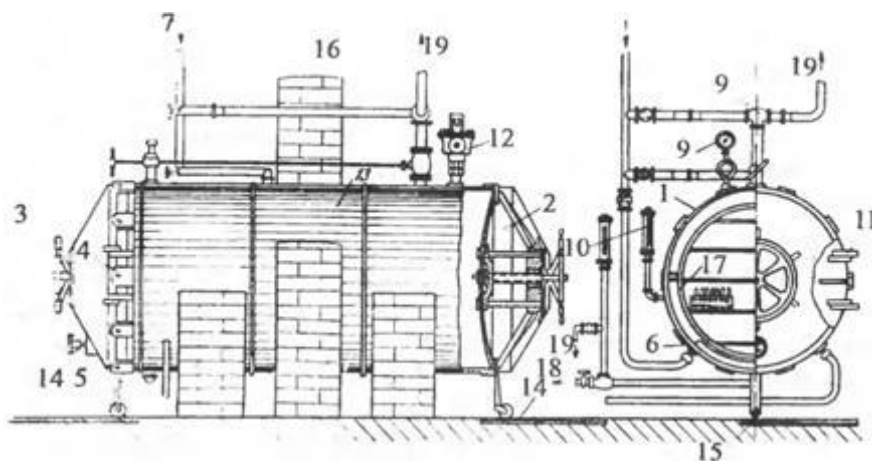


Рисунок 3.4 – Стерилізаційна камера Крупіна. 1 - корпус; 2 - кришка; 3 - штурвал, 4 - пази; 5 - повітряний клапан; 6 - зміївик; 7 - трубка; 8 - ежектор; 9 - манометр; 10 - термометр; 11 - петля кришки; 12 - запобіжний клапан; 13 - теплоізоляція; 14 - рейки для відводу матеріалу; 15 - рейки для відводу кришки; 16 - стінка; 17 - матеріал; 18, 19 - труби для виходу пари [64]

Підготовка закупорювальних засобів. Для підготовки пробок і ковпачків у виробничих умовах необхідно використовувати поліфункціональне устаткування з програмним управлінням, що дозволяє здійснювати всі операції в одному апараті.

Початковою стадією підготовки пробок і ковпачків є перегляд і обробка пробок на відповідність вимогам НТД, які проводяться з метою виключення вторинної контамінації мікроорганізмами або механічними включеннями після миття. Для перегляду закупорювальних засобів повинні бути спеціальні закупорювальні столи, обладнані джерелом денного світла.[22]

Для контролю видимих неозброєним оком частинок використовують два способи візуальний та інструментальний. Звичайний пристрій для візуального контролю складається з екрана і лампи розжарювання або флуоресцентної, з конденсованим або поляризованим світлом. Джерело освітлення може бути розташоване зверху знизу або збоку від контрольного зразка.

Класифікацію способів контролю ін'єкційних препаратів за показниками "Вміст механічних включень" можна подати у вигляді схеми, зображеної на рисунку 3.5.



Рисунок 3.5 – Методи контролю вмісту механічних включень

З метою виключення помилок у ряді систем передбачається багаторазове спостереження кожного досліджуваного зразка. [19]

Миття пробок і ковпачків включає декілька операцій по чергової обробки миючими розчинами і обполіскування.

НТД регламентує наступну послідовність обробки пробок: відмивання гумової крихти й інших механічних забруднень, миття в розчині миючого засобу, дозволено до застосування, кип'ятіння в розчині натра їдкого, соди кальцинованої або тринатрійфосфату, кип'ятіння в розчині кислоти хлороводневої.

Після кожної операції проводять обполіскування пробок проточною водою, потім очищеною.

Останнє обполіскування проводять проточною водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 0,5 мкм.

Допускається проведення силіконування пробок.

Стерилізацію пробок проводять в автоклаві обробкою насиченою парою у воді для ін'єкцій з подальшою сушкою стерильним гарячим повітрям.

Для підготовки пробок використовуються промислові пральні машини і казани (для кип'ятіння пробок).

Послідовність обробки ковпачків включає миття ковпачків в розчині миючого засобу, обполіскування проточною водою питною, кип'ятіння ковпачків у воді очищеній або, при необхідності, в розчині миючого засобу або три натрій фосфату, обполіскування водою очищеною. Останнє обполіскування проводять проточною водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм.

Стерилізацію ковпачків проводять насиченою парою в автоклаві у воді очищеній або в електростерилізаторі. Сушка ковпачків проводиться стерильним гарячим повітрям. Підготовлені стерильні матеріали первинної упаковки передаються в чисту зону через вмонтований у стіну стерилізатор із двостороннім доступом.

Матеріали первинної упаковки повинні проходити випробування на мікробіологічну чистоту. При виробництві інфузійних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, слід контролювати їх стерильність і при необхідності - пірогенність. Також матеріали первинної упаковки контролюються на вміст механічних включень.

Валідація методу тонкошарової хроматографії.

Ця хроматографічна техніка широко застосовується Фармакопеею для ідентифікації із використанням стандартного зразка, а також для граничного визначення домішок із та без використання стандартного зразка. Коли домішки визначають кількісно, використовують необхідне обладнання. Зазвичай як нерухому фазу використовують силікагель, однак також використовують звернену нерухому фазу, тобто силанізований силікагель, і целюлозу.

Наступні пункти є спільними для методу тонкошарової хроматографії, незалежно від його використання для ідентифікації, визначення вмісту домішок або для кількісного визначення.

- **Специфічність.** Для випробувань ідентифікації зазвичай не можна домогтися специфічності, використовуючи тільки тонкошарову хроматографію (ТШХ), однак достатня вибірність зазвичай очікується. Цей метод може бути поєднаним з іншими методами. Якщо для граничного випробування вибірність недостатня, то використовують додаткове/додаткові випробування для контролю домішки (домішок), зона якої не була відділена від інших зон. Необхідно довести вибірність сукупності використовуваних методик. Для випробувань ідентифікації поліпшення вибірності може бути досягнуте в разі обприскування реактивом, який дозволяє розрізняти близькі сполуки за кольором.
- **Стаціонарна фаза.** Необхідно показати, що це випробування придатне для проведення аналізу на пластинках одного типу, але різного походження. Якщо можливо, треба уникати використання методик, для яких необхідне розділення досягається тільки на пластинках одного походження.[65]
- **Придатність хроматографічної системи.** Таке випробування зазвичай проводиться для підтвердження розділення двох сполук, які близько елююються, однією з яких є аналізована речовина (критична пара). Необхідно довести, що розділення вибраних сполук гарантує придатність системи для досягнення поставлених цілей. Ця вимога критична

для випробувань на вміст домішок. Для випробувань на вміст супровідних домішок необхідно враховувати таке.

- Виявлення. Необхідно уникати використання особливих обприскувальних реагентів, якщо в методиці не використовується стандарт нормованої домішки.
- Межа виявлення. Якщо використовують кількісну інструментальну методику, для визначення межі виявлення використовують підходи, описані вище. Якщо використовують візуальну методику, то необхідно показати, що виявляється кількість, відповідна зазначеній межі виявлення.
- Коефіцієнт перерахунку. Якщо домішки доступні, то необхідно показати, що їх коефіцієнти перерахунку відносно основної речовини близькі в умовах виявлення. Для випробувань на допустимі межі домішок відмінності в чутливості можуть бути показані шляхом порівняння меж виявлення.

Ця хроматографічна техніка використовується у варіанті зовнішнього стандарту (зазвичай це підхожі розбавлення випробовуваного розчину) для визначення домішок у субстанціях, для кількісного визначення (з використанням зовнішнього стандарту) та в деяких випадках для ідентифікації у комплексі з іншими методиками. Водночас необхідно враховувати низку особливостей цього методу.

Основні параметри у тонкошаровій хроматографії

Основним параметром, який використовується для опису процесів переміщення досліджуваного зразка в тонкошаровій хроматографії, є параметр R_f - рухомість хроматографічної зони (retardationfactor, фактор затримування). Фізичний сенс параметра R_f полягає у відношенні швидкості руху речовини до швидкості руху елюента (рис. 3.6). [66]

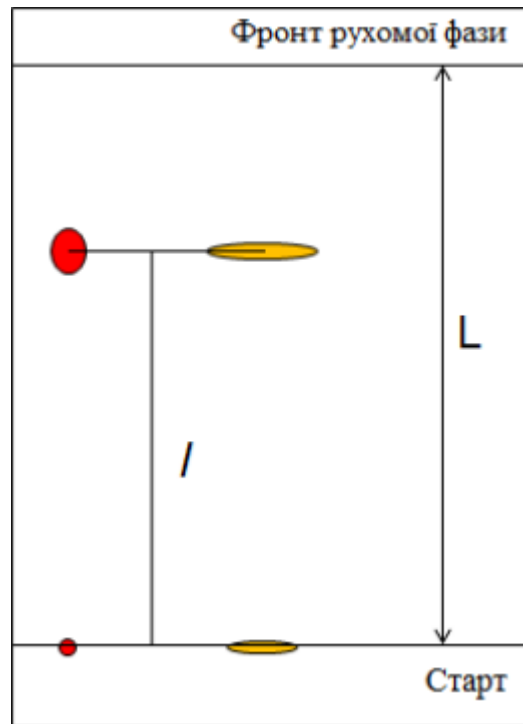


Рисунок 3.6 – Рухомість хроматографічної зони

Практично для розрахунку величини R_f використовують відношення відстані, яку пройшла речовина, до відстані, яку пройшов фронт рухомої фази (формула 1)

$$R_f = l/L \quad (1)$$

де l – відстань, яку пройшла досліджувана речовина (визначають як відстань від лінії старту до центру плями), мм;

L – відстань, яку пройшов фронт рухомої фази, мм.

Значення параметра R_f може варіюватися від 0 (речовина міцно адсорбована на поверхні стаціонарної фази й не рухається з фронтом рухомої фази) до 1 (досліджувана речовина не адсорбується на стаціонарній фазі й рухається разом із фронтом рухомої фази).

Поряд із параметром R_f у тонкошаровій хроматографії використовується параметр R_m , який пов'язаний зі структурними особливостями досліджуваної

речовини й знаходиться в логарифмічній залежності від параметра R_f (рівняння Бейт - Сміта) (формула 2):

$$R_m = \log\left(\frac{1-R_f}{R_f}\right) \quad (2)$$

Даний параметр найчастіше використовується в дослідженнях залежності утримування від будови речовин, що розділяються, і дозволяє отримувати лінійні залежності між досліджуваними властивостями.

Для характеристики хроматографічної системи в ТШХ використовується ряд характеристик (аналогія з рідинною хроматографією):

- Ефективність хроматографічної системи; визначається числом теоретичних тарілок (N) та висотою, яка є еквівалентною теоретичній тарілці (H), що розраховуються за формулами (3) і (4) відповідно:

$$N = 16 \left(\frac{R_f \cdot L}{w_b} \right)^2 = \frac{R_f \cdot L}{H} \quad (3)$$

де w_b – діаметр хроматографічної зони, мм;

H – висота, еквівалентна теоретичній тарілці, мм/тт;

N – ефективність хроматографічної системи або чисто теоретичних тарілок.

$$H = \frac{L}{N} \quad (4)$$

- Селективність розділення (α); розраховується як відношення факторів утримування двох речовин (5):

$$\alpha = \frac{k_1}{k_2} = \frac{K_1}{K_2} = \frac{R_{f_1} \cdot (1-R_{f_2})}{R_{f_2} \cdot (1-R_{f_1})} \quad (5)$$

де K_1 і K_2 – коефіцієнти розподілу речовин 1 і 2 між рухомою і нерухомою фазами відповідно.

- Ступінь поділу двох речовин (рис. 3.7) або розділяюча здатність системи розраховують за формулою (6):

$$R_s = \frac{2(l_2 - l_1)}{W_{b1} - W_{b2}} \quad (6)$$

де l_1 і l_2 – відстань, яку пройшли речовини 1 і 2, відповідно, мм;

W_{b1} і W_{b2} – діаметри хроматографічних зон речовин 1 і 2, відповідно, мм.

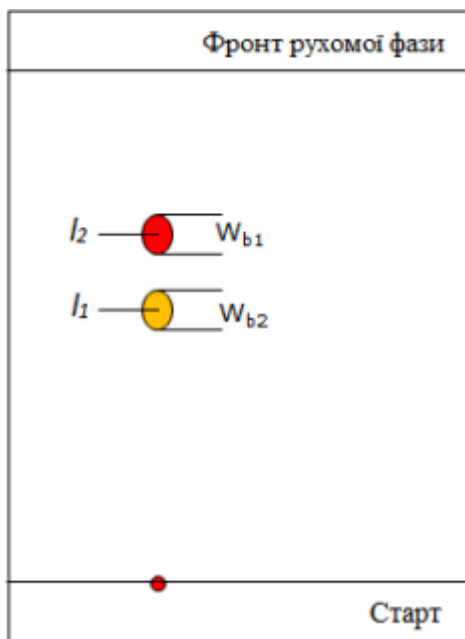


Рисунок 3.7 – Ступінь розділення двох речовин

Селективність (специфічність) методики – один із важливих валідаційних параметрів, який вивчається незалежно від того, для якого показника якості розробляється методика. Селективність методики повинна гарантувати те, що всі домішки і/або допоміжні речовини відокремлені від компонента, що визначається і не заважають його кількісній оцінці. [67]

Для визначення селективності в ТШХ оптимальним є її поєднання з мас-спектрометричними методами або, за відсутності останніх, з хроматоденситометричними методами, які дозволяють отримати або мас-спектр речовини в плямі, або ультрафіолетовий спектр речовини в плямі. В обох випадках є складнощі: у першому – необхідна наявність відповідного мас-спектрометра, а в другому - отримання УФ-спектра ускладнено через наявність флуоресцентного індикатора, нанесеного на шар пластинки.

Для готових лікарських засобів, коли склад препарату відомий, можливо вивчення селективності шляхом порівняння величин R_f для речовини, що визначається і допоміжних речовин; при прийнятній селективності методики параметри R_f не повинні збігатися. Додатково можливе використання спеціальних (селективних) реагентів-проявників, які дозволять показати наявність або відсутність інших речовин у плямі речовини, що визначається.

Лінійність методики дуже важливий параметр для методу ТШХ. Багаторазово зазначалося, що для ТШХ характерна «псевдо-лінійність», тобто лінійна залежність аналітичного сигналу від концентрації (кількості) речовини, що наноситься, яка спостерігається в невеликому діапазоні досліджуваних концентрацій.

Межу детектування й межу кількісного визначення найчастіше розраховують, використовуючи дані рівняння лінійної залежності за $3S$ і $10S$ критеріями, відповідно. Однак даний підхід не зовсім коректний, тому що параметр визначають з використанням чистих стандартних речовин; при цьому можливий вплив матриці системим, що визначається не враховується. Найбільш прийнятним є варіант визначення меж детектування та кількісних характеристик методом нанесення (2-5 паралельних нанесення кожної проби) проби, яку послідовно розбавляють у 2 рази.

Даний підхід найбільш адекватний для методу ТШХ, оскільки враховує і вплив матриці, і чутливість реагенту-проявника, у разі його використання. При такому підході для паралельних нанесень розраховують RSD площ плям, і для мінімальної концентрації у разі кількісних оцінок воно не повинно перевищувати 10%; при визначенні домішок допускається $RSD < 50\%$.

Підходи до визначення точності, збіжності, відтворюваності і правильності методики у разі використання методу ТШХ практично нічим не відрізняються від підходів, прийнятих для колонкової хроматографії - три концентрації (80% -100% -120% від теоретичного вмісту при 2-5 паралельних визначеннях). А ось необхідні значення RSD для методу ТШХ значно відрізняються від таких, як, наприклад, ВЕРХ:

- RSD площ плями при вивченні точності й збіжності методики не повинно перевищувати 1.5% при допустимих межах кількісного вмісту речовини, що визначається в готовому лікарському засобі + 5%;

- RSD площ плями при вивченні відтворюваності методики не повинно перевищувати величини 1.3-1.5xRSD, отриманої при вивченні збіжності методики, але не більше 5%;

- RSD площ плями при вивченні збіжності методики не повинно перевищувати 5-25% в залежності від допустимих меж вмісту домішки, що визначається.

Слід особливо відзначити вивчення стабільності розчинів при проведенні валідаційних досліджень із використанням методу ТШХ:

1) стабільність аналіту в розчині при приготуванні і зберіганні розчинів, при пробопідготовці; стандартний зразок і випробуваний розчин досліджують протягом періоду часу від 30 хв до 24 годин, хроматографуючи розчини і порівнюючи результати після хроматографування і візуалізації;

2) стабільність аналіту на пластинці після нанесення проби на шар сорбенту перед хроматографуванням; речовини не повинні піддаватися розкладанню під впливом компонентів атмосфери і не повинні піддаватися каталітичному впливу сорбенту (силікагелю і, особливо, оксиду алюмінію);

3) стабільність аналіту на шарі сорбенту в процесі хроматографування перевіряють методом двовимірної ТШХ і використовуючи різні способи візуалізації;

4) стабільність аналіту на шарі сорбенту після хроматографування перед і після візуалізації або пост-хроматографічної дериватизації; періодично визначають площу хроматографічного плями хроматодегситометричним способом. [68]

Параметри, які необхідні для перевірки при проведенні процедури робасності методики, наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Параметри, які необхідні для перевірки при проведенні процедури робасності методики

Умови які впливають на селективність у ТШХ (R_f , R_s , T)	Умови які впливають на кількісний результат у ТШХ
Відносна вологість Температура Склад рухомої фази Час насичення хроматографічної камери Довжина пробігу рухомої фази по пластинці Об'єм рухомої фази Використовуваний сорбент (різні партії і різні виробники)	Пробопідготовка Стабільність розчинів Умови дериватизації - візуалізації отриманих результатів (спосіб обприскування/занурення, час обприскування/занурення, температура і умови висушування) Умови хроматоденситометрії (довжина хвилі детектування у разі використання скануючого денситометра)

У висновку можна відзначити, що процес проведення валідаційних досліджень при використанні методу ТШХ є більш складнішим і багатогранним, ніж для інших варіантів хроматографії. І процес валідації ускладнений також і через те, що розміри пластинок для ТШХ накладають свої обмеження на експеримент та кількість проб, які можна одночасно проаналізувати.

Висновки до розділу 3

Розроблений концептуальний проект технології виробництва лікарського засобу з меглюміном та трометамолом, що відповідає сучасним вимогам GMP оскільки:

1. Метод виробництва порошку та інекцій, обраний із сучасними підходами до організації виробничого процесу, а саме виробництва твердої та парантеральної лікарської форми;
2. Технологічна схема виробництва дозволяє контролювати якісні та кількісні показники до, підчас та після процесу виробництва;
3. Технічне оснащення виробництва порошка та ін'єкцій, гарантує високі показники якості готового продукту.

Для покращення якості допоміжних речовин застосовується метод тонкошарової хроматографії, який широко використовується у фармацевтичному аналізі при ідентифікації компонентів рослинної лікарської сировини, напівкількісної оцінки вмісту домішок, а останнім часом, з розвитком аплікаційної і документаційної техніки ТШХ. Також широко використовується і для кількісного визначення вмісту як діючих речовин, так і консервантів у готових лікарських засобах.

Використання в якості рухомих фаз організованих розчинів дозволяє розширити можливості методу ТШХ, і, отже, актуальним завданням є розробка та валідація методик напівкількісного або кількісного визначення біологічно активних речовин у лікарських препаратах, субстанціях та об'єктах рослинного походження.

ВИСНОВКИ

Застосування методів системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, щодо аналізу допоміжних речовин: трометамол і меглюмін, у складі ЛЗ різних фармакотерапевтичних груп, дозволило узагальнити їх фізико-хімічні характеристики та встановити вплив на якість фармацевтичних препаратів. Якщо активно діюча речовина нерозчинна у воді, має кислотні властивості, то до складу ЛЗ для парентерального введення вона застосовується у вигляді її розчинних солей з органічними основами меглюміном або трометамолом.

МГА та ТММ – амінопротонні акцептори, органічні основи. Спільною ознакою трометамолу та меглюміну є атом азоту в складі, що сприяє взаємодії з активними фармацевтичними інгредієнтами кислотної природи, в наслідок чого розчинність та біодоступність лікарського засобу підвищується.

Меглюмін і трометамол можуть бути застосовані як дезінтоксиканти.

Властивості трометамолу розкриті при лікуванні різних видів ацидозу, серцево-судинних захворюваннях, черепно-мозкових травмах, отруєннях. ТММ при парентеральному введенні стає компонентом буферної системи організму і використовується як агент, що забезпечує більш швидку і довготривалу корекцію рН.

Меглюмін використовується для підвищення розчинності, солюбілізації та стабілізації біологічно активних речовин при одержанні різних лікарських засобів: імуномодельюючих, антиоксидантних, болезаспокійливих, антимікробних, антибактеріальних.

Отже, ТММ і МГА модифікують та прокращують властивості ЛЗ різного функціонального призначення: нестероїдні протизапальні препарати, антитромботичні, протимікробні, рентгеноконтрастні та контрастні, протидіабетичні, офтальмологічні тощо.

Значна кількість модифікованих ТММ та МГА нерозчинних та малорозчинних АФІ різних фармакотерапевтичних груп свідчить про суттєву роль допоміжних

речовин у розробці нових ефективних лікарських засобів, зокрема і в зниженні побічних реакцій.

Узагальнення даних літератури свідчить про те, що МГА та ТММ мають фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості, які відкривають перспективи застосування цієї сполуки для розробки лікарських засобів із заданими фармако-технологічними характеристиками.

В лабораторних умовах було проведено двостадійний спосіб отримання меглюміну шляхом каталітичного відновного амінування глюкози із застосуванням гетерогенізованного паладієвого каталізатора на цеолітовмісному алюмосилікаті за одночасове завантаження всіх реагентів. Вихід МГА становив 60-70 %. Для контролю за протіканням синтезу МГА був застосований метод тонкошарової хроматографії.

Розроблений концептуальний GMP-проект технології промислового виробництва лікарського засобу з меглюміном та трометамолом, що відповідає сучасним вимогам GMP у виборі технологічного обладнання та визначено критичні параметри технологічного процесу.

Апробація результатів дослідження.

Участь в роботі III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю: Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку. Харків, НФаУ, 15-16 квіт. 2021 р.

Публікації

- Тези: «Про перспективу застосування дезінтоксикантів: трометамолу і меглюміну» / Оніщук О.М., Пальчевська Т.А. - матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю: Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку. Харків, НФаУ, 15-16 квіт. 2021 р./ ред. кол.: Л. В. Галій та ін. – Х.: НФаУ, 2021. – С.340. - 460
- Стаття: «Роль допоміжних речовин трометамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп» / Пальчевська Т.А., Салій О.О., Баула О.П.,

Пальчевський К.В., Оніщук О.М. Фармацевтичний журнал, 2021.- Т.76, № 4.- С. 64-75 DOI:10.32352/0367-3057.4.21.06

Ключові слова: *допоміжні речовини, меглюмін, тропетамол, біодоступність.*

8.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Augsburger LL, Zellhofer MJ. Tablet formulation. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2006
2. Martindale: The complete drug reference. 37th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011
3. International Excipients Certification Project: minimize risks – maximize benefits. London: Pharmaceutical Quality Group; 2009
4. Parikh DM (Ed)., Handbook of pharmaceutical granulation technology (Vol. 198). Informa Health Care, 2010. This Journal is © IPEC-Americas Inc March 2014 J. Excipients and Food Chem. 5 (1) 2014 – 3
5. Pharmaceutical Excipients – Some Definition [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/>.
6. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика
7. CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R) Note for guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products
8. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
9. Pharmaceutical Excipients – Some Definition [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmaexcipients.com/pharmaceutical-excipients-some-definition/>.
10. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад. : І. М. Перцев, Д. І.

- Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
11. Державний реєстр лікарських засобів : веб-сайт. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
 12. Компендіум. Лікарські препарати : веб-сайт. URL: <https://compendium.com.ua>
 13. Фармацевтична енциклопедія : веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>
 14. СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2004 Лікарські засоби. Допоміжні речовини
 15. Перцев І. М. Допоміжні речовини: сучасний погляд у контексті створення фармацевтичних систем [Електронний ресурс] / І. М. Перцев, О. А. Рубан // Щотижневик Аптека. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.apteka.ua/article/320089>.
 16. Допоміжні речовини [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://likicontrol.com.ua>
 17. Фармацевтична енциклопедія : веб-сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>
 18. Технологія лікарських препаратів промислового виробництва / [Дмитрієвський Д.І., Богуславська Л.І., Хохлова Л.М. та ін.] ; за ред. Д.І. Дмитрієвського. – [2-е вид.]. – Вінниця : Нова Книга, 2008
 19. Armstrong NA. Tablet manufacture. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 2006
 20. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.

21. Технологія ліків промислового виробництва / [Чуєшов .В.І., Хохлова Л.М, Ляпунова О.О. та ін.] ; за ред. В.І. Чуєшова. – [2-е вид.]. – Х: Изд-во НФаУ : Золоті сторінки, 2003
22. Mane, P. Vaidya, I., Superdisintegrants: A bird's eye view. IJIPLS, 2014, 4, 238-264
23. Maniruzzaman, M., Boateng, J.S. Snowden, M.J., Douroumis, D., A Review of HotMelt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products. ISRN Pharmaceutics, 2012, 1-9
24. Lawal, Mariam Vbamiunomhene (2018). Modified starches as direct compression excipients - Effect of physical and chemical modifications on tablet properties: A review. Starch - Stärke, (), 1800040
25. Newman, A.W., Mueller, R.L, Vitez, I.M., Kiesnowski, C.C., in: Swarbrick, J. (Ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd ed., vol. 1, Informa Healthcare, USA Inc., 2007, pp.3476-3552
26. Rojas, J., Aristozabal, J., Henaο, M., Screening of several excipients for direct compression of tablets: A new perspective based on functional properties. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2013, 34, 17-23
27. Binder Types and Properties Used in Tablet Manufacturing [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.lfatabletpresses.com/articles/binder-concentration-properties-tablet-manufacturing>
28. Karthik, V.V., Excipients used in the formulation of tablets. Res. Rev. J. Chem., 2016, 5, 143-154
29. Rowe, R.C., Sheskey, Quinn, M.E. (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed., Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009, pp. 325- 326, 685-694
30. Lubricant Concentration For Pharmaceutical Preparations [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.lfatabletpresses.com/articles/lubricant-concentration-pharmaceutical-preparations>

31. Excipients for Tablets with examples [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://pharmaeducation.net/excipients-for-tablets/>.
32. Waterman, K. C., Adami, R. C., Alsante, K. M., Hong, J., Landis, M. S., Lombardo, F., & Roberts, C. J. (2002). Stabilization of pharmaceuticals to oxidative degradation. *Pharmaceutical development and technology*, 7(1), 1–32. <https://doi.org/10.1081/pdt-120002237>
33. Overview of drug solubilizer excipients, emulsifiers & lipid based vehicles, like vitamin E TPGS, used in topical & oral pharmaceutical formulations. [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmacompass.com/pharma-blog/overview-of-drug-solubilizer-excipients-emulsifiers-lipid-based-vehicles-like-vitamin-e-tpgs-used-in-topical-oral-pharmaceutical-formulations>
34. Башура, Г. С. Солюбілізація в технології ліків / Г. С. Башура // Фармацевтичний журнал. - 1974. - № 5. - С. 26-35.
35. Solubilization of Homopolymers by Block Copolymer Micelles in Dilute Solutions, *J. Phys. Chem.*, 1995, 99 (11), pp 3723–3731 we Raymond C., Sheskey Paul J., Owen Sian C. Handbook of Pharmaceutical excipients. — London — Chicago, 2006. Дем'янцева Е.Ю., Копнина Р.А. Солюбилизація в розчинах поверхностно-активних речовин: навчально-методическе посібник/СПБГТУРП. СПб., 2015. – 31 с.]
36. Flavor [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.drugs.com/inactive/flavor-218.html>
37. Sharma, A & Sharma, P. (1988). Flavouring agents in pharmaceutical formulations. *Ancient science of life*. 8. 38-40
38. Flavoring Agents in Pharmaceutical Formulations [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.thepharmaeducation.com/2020/07/flavoring-agents-in-pharmaceutical-formulations.html>
39. Allam, K. V., & Kumar, G. P. (2011). Colorants-the cosmetics for the pharmaceutical dosage forms. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(Suppl 3), 9.

40. www.ijppsjournal.com/Vol3Suppl3/2152
41. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009
42. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients – where do we begin?. Aust Prescr 2011;34:112-4. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.060>
43. What Are Sweeteners? [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmaexcipients.com/what-are-sweeteners/>.
44. Маркетингові дослідження асортименту контрастних лікарських засобів, репрезентованих нафармацевтичному ринку України / Т.А. Пальчевська, О. П. Баула, О. О. Салій та ін. Фармацевтичний часопис. 2020. № 1. С. 66–74.
45. Non-tissue Specific Extracellular MRI Contrast Media. In: Thomsen H. S. (ed.) Contrast Media. Medical Radiology (Diagnostic Imaging). Springer, Berlin, Heidelberg. 2006. P.107-114.
46. Меглюмін та його солі: властивості та перспективи використання у фармації / Т. А. Пальчевська, О. О. Салій, О. П. Баула, К. В. Пальчевський // Фармацевтичний часопис. – 2020. – № 2 (54). – С. 92-100.
47. Spinicci M, et al. J Travel Med. 2021. PMID: 31634799 No abstract available.
48. Holmdahl MH, Wiklund L, Wetterberg T et al. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 524–7
49. Nahas GG. The pharmacology of THAM (hydroxymethyl aminomethane). Pharmacol Rev 1962; 14: 447–72
50. Бутров А.В., Мороз В.А., Пожидаев Э.В.. Основные подходы к терапии КОС крови при диабетическом кетоацидозе. Трудн. пациент. 2007; 5 (12–13):29–33
51. Nahas GG et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. Drugs 1998; 55 (4): 517

52. Haywood A, Glass BD. Pharmaceutical excipients – where do we begin?. *Aust Prescr* 2011;34:112-4. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2011.060>
53. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. — Х., 2002;
54. Перцев И.М., Башура Г.С., Алюшин М.Т., Дмитриевский Д.И. К вопросу взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ // *Фармация*. — 1973. — № 5.
55. Меглюмін та його солі: властивості та перспективи використання у фармації / Т. А. Пальчевська, О. О. Салій, О. П. Баула, К. В. Пальчевський // *Фармацевтичний часопис*. – 2020. – № 2 (54). – С. 92-100.
56. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксид-1 (N-метиламино)-D-глюцитоло: автореф. дис. На здобуття наук. ступеня д-рат біол. наук:14.00.25.Санкт-Петербург, 2005. 48с.
57. Brasch H, Iven H. Pharmacokinetics of TRIS (hydroxymethyl-)aminomethane in the rabbit. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1981; 254 (1): 4–12
58. Салтанов А.И., Обухова О.А. Каковы альтернативы использования бикарбоната натрия при ацидозе? *Вестн. интенсив. тер.* 2009; с. 67–72
59. Гейсс Ф. Основы тонкошаровой хроматографии (планарна хроматографія), в 2 томах. // *Fundamentals of Thin Layer Chromatography (Planar Chromatography)* by F. Geiss / пер. Кошевнік М. А., Лапін Б. П. - 1988.
60. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. М.: Мир, 1981.
61. А.с 148800 МКИ А61 К 7/52 Способ получения N-метил-д-глюкозамина / Г.Л. Вишневская, Г.М. Ягупольский, А.Д. Горбунова /СССР/.-Заявл. 24.08.60.; Оpubл. 10.07.61.Бюлл №12-7.
62. Державна Фармакопея України : в 3 т. -- 2-е вид., Харків: 2014, -- Т. 2. -- 724 с.
63. Дмитриевський Д.І. Промислова технологія ліків. Вінниця: “Нова книга” - 2008, 277 с

64. Чуешов В.И. Промышленная технология лекарств, т.1,2. Харьков: “НФаУ” - 2002, 1272 с.
65. Разработка и валидация методик определения примесей аминокислот в лекарственных субстанциях и готовых лекарственных формах на основе аминодифосфоновых кислот / А. Ю. Ренкевич, А. П. Бойченко, А. В. Дробот, Л. П. Логинова // «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» всероссийская конференция, 26 вересня – 1 жовтня 2010 р. : тези доп. – Краснодар, 2010. – С.132.
66. Баштинский С. А. Восходящее элюирование в мицеллярной и субмицеллярной тонкослойной хроматографии / А. Ю. Ренкевич, С. А. Баштинский, А. Ю. Куликов // «Хімічні Каразінські читання - 2013» всеукраїнська конференція, 22-25 квітня 2013р. : тези доп. – Харків, 2013 — С. 90- 91.
67. Разработка и валидация методик определения примесей аминокислот в лекарственных субстанциях и готовых лекарственных формах на основе аминодифосфоновых кислот / А. Ю. Ренкевич, А. П. Бойченко, А. В. Дробот, Л. П. Логинова // «Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез» всероссийская конференция, 26 вересня – 1 жовтня 2010 р. : тези доп. – Краснодар, 2010. – С.132.
68. Ренкевич А. Ю. Насыщение хроматографической камеры в мицеллярной тонкослойной хроматографии / А. Ю. Ренкевич, А. Ю. Куликов // Методы и объекты химического анализа. – 2015. – Т. 10, №1. – С. 35-39.

ДОДАТКИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКІВ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА ТА ПРАКТИКА:
ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НАУКА И ПРАКТИКА:
ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

**PHARMACEUTICAL SCIENCE AND PRACTICE:
PROBLEMS, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS**

МАТЕРІАЛИ
ІІІ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ІНТЕРНЕТ-КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

15-16 квітня 2021 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2021

**ПРО ПЕРСПЕКТИВУ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЗІНТОКСИКАНТІВ:
ТРОМЕТАМОЛУ І МЕГЛЮМІНУ**

Онiщук О.М., Пальчевська Т.А.

Кафедра промислової фармації,

Київський національний університет технологій та дизайну,

м. Київ, Україна

ksyusha964@gmail.com

Дезінтоксикаційні засоби мають велике значення у наш час. Це зумовлено поширенням різноманітних хімічних полютантів. Тому є актуальним пошук нових та вдосконалення старих дезінтоксикантів. Розглянемо перспективу застосування таких дезінтоксикантів, як трометамол (ТНММ) та меглюмін (MGA).

ТНММ – лужний агент, який володіє буферними властивостями та діє як акцептор протону; він здатний вступати у взаємодію з аніонами різних кислот. ТНММ підвищує рН крові, усуває ацидоз, сприяє видаленню з організму слабких кислот та спричинює осмотичну діуретичну дію, проявляє лікувальні властивості при отруєннях саліцилатами та снодійними препаратами, похідними барбітурової кислоти. ТНММ – ацидозний, діуретичний та дезінтоксикуючий засіб.

Зазвичай ТНММ застосовується парентерально, проте, автори роботи [1] виявили, що аерозолі трометамолу також посилюють антибактеріальний ефект, підвищують рН рідини дихальних шляхів *in vivo* принаймні протягом 2 годин. Це надає підставу для розробки нових методів терапії мусковісцидозу – захворювання екзокринної залози, яке уражає легені, потові залози та травну систему, спричинюючи хронічні респіраторні та травні проблеми.

Ефективним дезінтоксикаційним засібом для інфузійної терапії є меглюмін головний фармакологічний ефект якого це здатність підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук. [2]. MGA активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окиснення ліпідів у ішемізованих органах, чинить мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок.

Таким чином, ТНММ та MGA є перспективними речовинами для подальшого дослідження та застосування їх в якості дезінтоксикантів.

Література

1. Repurposing tromethamine as inhaled therapy to treat CF airway disease / Abou Alaiwa, M. H. et.al *JCI Insight*. 2016; 1____(8) : e87535. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87535>
2. Palchevska, T. A., Saliy, O. O., Baula, O. P., & Palchevskiy, K. V. (2020). Меглюмін та його солі: властивості та перспективи використання у фармації. *Фармацевтичний часопис*, (2), 92–100. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11194>

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

УДК 547.435:615.2

DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.06

Т. А. ПАЛЬЧЕВСЬКА¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>), канд. хім. наук, доцент,О. О. САЛІЙ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,О. П. БАУЛА¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, проф.,К. В. ПАЛЬЧЕВСЬКИЙ² (<https://orcid.org/0000-0002-0410-1816>),О. М. ОНІЩУК¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3097-5162>)¹ Київський національний університет технологій та дизайну² Національна академія служби безпеки України. Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів СБ України, м. Київ**РОЛЬ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ТРОМЕТАМОЛУ ТА МЕГЛЮМІНУ ПРИ ФОРМУВАННІ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ РІЗНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ГРУП****Ключові слова:** біофармацевтичні фактори, рН-регулятори, хімічна модифікація, меглюмін, трометамол, розчинність, біодоступністьТ. А. PALCHEVSKA¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>),О. О. SALIY¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),О. P. BAULA¹ (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),К. V. PALCHEVSKYI² (<https://orcid.org/0000-0002-0410-1816>),О. M. ONISHCHUK¹ (<https://orcid.org/0000-0002-3097-5162>)¹ Kyiv National University of Technologies and Design² National Academy of Security Service of Ukraine. Educational-scientific institute of retraining and advanced training of personnel of the Security Service of Ukraine, Kyiv**THE ROLE OF EXCIPIENTS OF TROMETAMOLUM AND MEGLUMINE IN THE FORMATION OF BIOPHARMACEUTICAL PROPERTIES OF MEDICINAL PRODUCTS OF VARIOUS PHARMACITES****Key words:** biopharmaceutical factors, pH regulators, chemical modification, meglumine, trometamol, solubility, bioavailability

Історична думка, що допоміжні речовини (ДопР) розглядалися як фармакологічно неактивні матеріали та індиферентні речовини, які не змінювали біологічну доступність лікарських засобів (ЛЗ), застаріла і набуває нового біофармацевтичного розуміння впливу допоміжних речовин на розчинність, проникність, абсорбцію та метаболізм активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [1]. Сьогодні фармацевтична промисловість має у своєму розпорядженні низку надійних та масштабованих стратегій по виготовленню погано розчинних ліків, для яких, як правило, суттєву роль відіграє хороша біодоступність [2].

Одним найвпливовішим біофармацевтичним фактором на біодоступність та терапевтичну ефективність ЛЗ є допоміжні речовини, їх природа та кількість, що підвищують лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями й видом лікарських форм, та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини. ДопР можуть бути включені в рецептуру для сприяння процесу розчинення лікарського засобу або можуть входити до складу спеціалізованих лікарських форм, які поліпшують швидкість розчинення за допомогою різних механізмів [3].

З погляду біофармації та фармакокінетики лікарський препарат буде мати необхідну біологічну доступність тільки в тому разі, якщо лікарська речовина буде представлена в найвигіднішому стані для резорбтивного процесу (іонно- або молекулярно-дисперсійному вигляді). Зазвичай більш розчинні речовини швидше ви-

© Колектив авторів, 2021

вільняються з лікарських форм, швидше всмоктуються, краще проявляють лікувальну дію [4].

Кількість ДопР, що входять у склад лікарської форми, поділяється на такі, частина яких може бути значно більшою, ніж АФІ, або їх кількість незначна і є певні вказівки щодо відповідних допустимих рівнів для застосування [5]. Оскільки допоміжні речовини є важливим компонентом усіх фармацевтичних рецептур, тому надзвичайно важливо вивчити характеристики різних класів ДопР; критично визначити, чи буде потрібна нова допоміжна речовина, її кількість; оцінити вартість, доступність та врахувати біофармацевтичні ризики, пов'язані з розробкою готового лікарського засобу (ГЛЗ), і, нарешті, чи буде отримано від регуляторного органу затвердження доцільності її застосування. [6]. Пошук ефективних лікарських засобів призвів до синтезу нових молекул із більшою ліпофільністю, високою молекулярною масою та низькою розчинністю у воді [7]. Доведено, що близько 40% зареєстрованих ЛЗ та майже 90% дозволених до застосування малорозчинних молекул у воді. Проблеми, пов'язані з поганою розчинністю АФІ, призводять до низької біодоступності та неоптимальної доставки ліків. Можна поліпшити швидкість розчинення слабких кислот та основних АФІ за допомогою функціональних допоміжних речовин, що регулюють рН. Науковий інтерес викликають ДопР лужного характеру, наприклад меглюмін (МГА) та трометамол (ТММ), які, регулюючи рН, поліпшують розчинність та біодоступність слабких кислот АФІ завдяки утворенню водорозчинних солей за рН 7–10.

Метою нашого дослідження є визначення ролі допоміжних речовин трометамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп; узагальнення та систематизування даних щодо їх впливу на біологічну доступність та розчинність готових ЛЗ.

Матеріали та методи дослідження

Дані наукової літератури щодо допоміжних речовин, таких як трометамол і меглюмін, у складі лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. У роботі було використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, узагальнення та аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Трометамол/трометамін (ТММ, ТНАМ, 2-аміно-2-гідроксиметил-пропан-1,3-діол або трис(гідроксиметил)амінометан) і меглюмін/меглюмін (МГА, MGA, N-метилглокамін, 1-дезоксиг-1-(метиламіно)-D-глюцитол) – органічні амінопротонні акцептори, добре розчинні у воді та водно-спиртових розчинах, мають лужну реакцію, їхні константи іонізації $pK_{\text{ТММ}} = 8,2$ і $pK_{\text{МГА}} = 9,5$ відповідно [8, 9].

На рис. 1 наведено структурні формули трометамолу та меглюміну. ТММ – триатомний спирт із первинною функціональністю аміна. МГА – п'ятиатомний спирт із третинною аміногрупою. Завдяки хімічній природі ці речовини здатні до утворення добре розчинних у воді амонієвих солей та стійких комплексів з органічними і неорганічними аніонами [10].

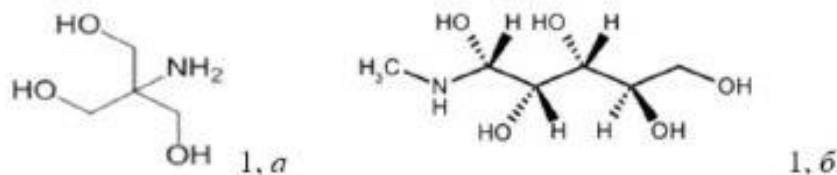


Рис. 1. Структурні формули: 1, а – трометамолу; 1, б – меглюміну

Незважаючи на подібність фізико-хімічних властивостей, наявність гідроксильних груп, добру розчинність, МГА і ТММ мають різні солюбілізаційні властивості водонерозчинних сполук, завдяки чому виступають різними біофармацевтичними факторами для низки лікарських засобів. Проведення хімічної модифікації різними методами зі застосуванням тієї самої допоміжної речовини суттєво може впливати на властивості ГЛЗ.

pH-залежну розчинність проявляють іонізуючі препарати: слабо кислі ліки більш розчинні при $pH > pK_a$, а слабо основні – при $pH < pK_a$ [11,12].

Якщо активно діюча речовина нерозчинна у воді, має кислотні властивості, то до складу ЛЗ для парентерального введення вона застосовується у вигляді її розчинних солей з органічними основами. Альтернативні стратегії рецептур забезпечує регулятор pH меліомін, який утворює фармацевтично прийнятні солі з малорозчинними АФІ: акридиноцтовою, альфа-ліпоевою, енолієвою, гадотерою кислотами, що сприяють збільшенню розчинності та біодоступності ЛЗ [7]. У виробництві парентеральних розчинів на основі солей діазіризованої, альфа-ліпоевої, гадотерою кислот тощо модифікацію за участю МГА здійснюють під час технологічного процесу одержання ГЛЗ.

Телмісартан також виявляє pH-залежну розчинність, молекула модифікована у сіль із МГА. Доведено [13], що органічна основа МГА легше реагує з телмісартаном, ніж лужні карбонати. Завдяки впливу біофармацевтичного фактора – хімічної модифікації речовини за допомогою МГА, тверді дисперсії меліомінової солі телмісартану суттєво збільшують швидкість розчинення препарату в кишковій рідині.

Лікарський препарат репаглілід, який призначають у разі незадовільного контролю рівня глюкози у крові, практично нерозчинний у воді (37 мкг/мл). Для підвищення розчинності репагліліду до складу готового лікарського засобу таблеткової форми входить меліомін та натрію гідроксид. Сольові форми репагліліду, які могли утворитися під час взаємодії з МГА, не було зафіксовано [14]. Тому, як правило, для твердих дозованих форм хімічно-синтезовані сольові молекули АФІ з МГА у рецептурі не використовують, а модифікація АФІ в лікарських препаратах відбувається на кінцевій технологічній стадії виготовлення ГЛЗ.

Для поліпшення розчинності АФІ, поряд із МГА, широко застосовують ефективний регулятор pH трометамол. Відомо, що ТММ виявляє властивості біологічного буфера при pH від 7,0 до 9,2, який відповідає фізіологічним значенням pH для більшості організмів. Для забезпечення оптимальних умов протікання обмінних процесів, активації безлічі ферментів, компонентів системи гемостазу, м'язових скорочень та ін. в живому організмі pH артеріальної крові підтримується в досить вузькому діапазоні 7,37–7,42. Для лікування метаболічного ацидозу як альтернативу гідрокарбонату натрію використовують ТММ, який за парентерального введення стає компонентом буферної системи організму та сприяє підвищенню лужності середовища. Для лікарського препарату трометамол Н полягає в зниженні концентрації іонів водню шляхом введення сполук, що діють як акцептори H^+ . [15].

Відомі АФІ, що модифіковані і пропонуються у формі їхньої трометамолової солі. Наприклад, динпрост, синонім простагландин F2a, та карбопрост під час вивчення профілю pH-розчинності сольової форми з ТММ показали, що за pH більше значення 5 розчинність збільшується порівняно з кислотою, і дані сольові модифікації запропоновано для застосування в розчинах для ін'єкцій. [16]. Хімічну модифікацію з ТММ для підвищення кристалічності та розчинності молекул у сольових формах успішно застосовують у ряді ЛЗ: Декскетопрофен трометамол, Dexketoprofen-trometamol, кеторолак трометамін, Ketorolac tromethamine, Lodoxamide Trometamol, Fosfomycine trometamol (trometamine), Prinomide tromethamine, Tromethamol Glucaldrate та ін.

Встановлено, що здебільшого у разі проведення трометамолових модифікацій, на відміну від меглюмінових, готові лікарські засоби напрацьовують зі стабільною сольовою формою АФІ.

За даними Державного реєстру ЛЗ, станом на січень 2021 р. було виконано аналіз ринку фармацевтичних препаратів різних фармакотерапевтичних груп, які мають у своєму складі ТММ або МГА та їх похідні з урахуванням торгових найменувань (ТН), лікарської форми (ЛФ), країни-виробників. [17]

За результатами системного аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку (січень 2021 р.) було встановлено, що загальна кількість зареєстрованих препаратів, що містять ТММ або МГА, становить 82 торгових найменування, з них 66% зі трометамолом і 34% із меглюміном від 17 країн-виробників, зокрема і від вітчизняного виробника (13 ТН).

На рис. 2 і 3 проілюстровано відсотковий розподіл АФІ в лікарських засобах для ін'єкційних лікарських форм із трометамолом (рис. 2) та з меглюміном (рис. 3) на фармацевтичному ринку України станом на січень 2021 р.

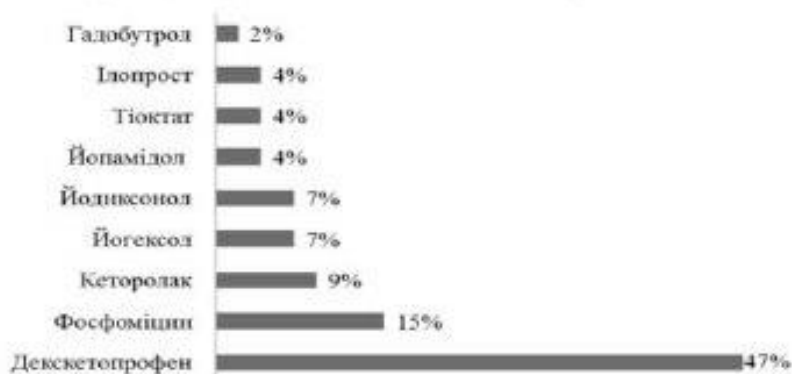


Рис. 2. Відсотковий розподіл активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах, що містять трометамол, на вітчизняному фармацевтичному ринку

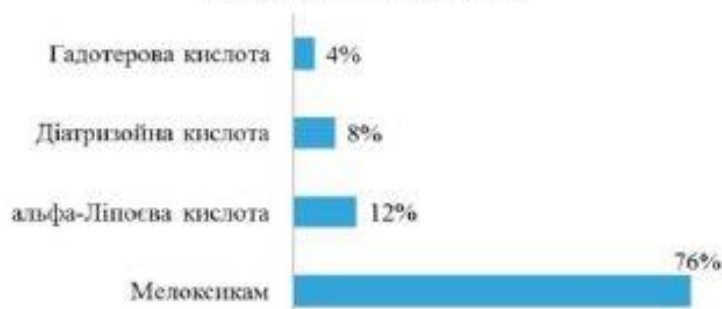


Рис. 3. Відсотковий розподіл активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських засобах, що містять меглюмін, на вітчизняному фармацевтичному ринку

Із даних, поданих на рис. 2 і 3, випливає, що для ін'єкційних лікарських форм кількість відсоткового розподілу АФІ, модифікованих ТММ, у складі лікарських засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку більш, ніж вдвічі від відсоткового розподілу АФІ, модифікованих МГА.

Трометамол широко застосовують під час виготовлення м'яких форм лікарських засобів (гелей). Так, для одержання однорідних гелевих основ фармацевтичних ком-

позицій на основі декскетопрофену, які мають високу анальгетичну активність і пролонгуючу ефективну протизапальну дію, використовують його трометамолову сіль, окрім того, ТММ додавали як нейтралізуючий агент [18]. Під час розроблення та дослідження м'яких лікарських засобів на основі мелоксикаму з ТММ було встановлено, що трометамол виконував роль регулятора рН, сприяв його підвищенню та збільшенню концентрації розчиненого мелоксикаму [19]. Тому для місцевого лікування остеоартритів та інших захворювань, коли необхідне вивільнення та трансдермальне проникнення активної речовини, запропоновано лікарську форму мелоксикаму з ТММ у вигляді гелю.

На сучасному етапі вивчають солюбілізуючі та солеутворюючі властивості меглюміну з АФІ не тільки у разі виготовлення ін'єкційних розчинів, а також проводять дослідження щодо функціонального використання МГА для одержання твердих лікарських форм. Так, для підвищення розчинності телмісартану у таблеткових формах розроблено композицію складу, де телмісартан диспергований в розчинювальній матриці, яка включає гідроксид лужного металу та аміноспирту, наприклад натрію гідроксид та МГА [20, 21]. Для виготовлення твердих форм нестероїдних протизапальних та протиревматичних засобів (НППЗ) використовують готові модифіковані форми АФІ, тобто трометамолові солі, наприклад декскетопрофену трометамол, кеторолака трометамін.

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку свідчить про те, що серед інших анальгетиків в Україні, як і в усьому світі, простежується тенденція превалювання НППЗ, що мають протизапальні, болезаспокійливі та жарознижувальні властивості. Найбільша кількість торгових найменувань належить НППЗ на основі активних фармацевтичних інгредієнтів: декскетопрофену з ТММ та мелоксикаму з МГА. Серед 25 торгових найменувань НППЗ на основі декскетопрофену трометамолу є такі лікарські форми: розчин для ін'єкції (69%), таблетки (28%) та гель (3%).

Відомо, що застосування всіх НППЗ часто може супроводжуватися побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту. Введення до їх складу трометамолу або меглюміну знижує протікання побічних подій. Про доцільність призначення декскетопрофену трометамолу навіть натщесерце, аби повною мірою скористатися швидкою дією препарату, свідчать дані низької частоти гастроінтестинальних розладів у післямаркетинговому періоді [22]. Автори статті відзначають, що швидкість абсорбції декскетопрофену у вигляді вільної кислоти дуже низька, а під час застосування його трометамолової солі абсорбція зростає, спостерігається висока швидкість всмоктування та максимальна концентрація в плазмі досягається за більш короткий період часу – біодоступність поліпшується. Цей препарат можна застосовувати як перорально, так і парентерально (внутрішньовенно та внутрішньом'язово). Сфера використання декскетопрофену трометаміну розширюється у різних галузях хірургії [23]. Одним із найвідоміших і ефективних неселективних нестероїдних протизапальних препаратів для місцевого застосування є кеторолака трометамін, який інгібує синтез простагландинів і вважається анальгетиком периферичної дії, використовують у вигляді розчинів для ін'єкцій та таблеток [24].

Бактерицидний антибіотик широкого спектра дії – фармацевтичний препарат модифікований за допомогою ТММ – фосфоміцину трометамол. Його унікальний механізм дії може забезпечити синергічний ефект з іншими антибіотиками, а саме з β-лактамами, аміноглікозидами та фторхінолонами. Було доведено [25] *in vitro*, що синтетична розчинна трометомолова сіль фосфоміцину має вищу біодоступність та однорідність характеристик тестування чутливості мікроорганізмів до препарату, ніж вільний фосфоміцин. Фосфоміцину трометамол чинить антиадгезивну дію на бактерії, що мають властивість адгезії до епітелію, який вистилає сечовивідні

шляхи, резистентність до нього набагато нижча, ніж до фторхінолонів і похідних пеніциліну [26].

Препарат Lodoxamide Trometamol, який гальмує вивільнення та активність гістаміну та інших «медіаторів» алергії та запалення, застосовують у вигляді очних крапель в офтальмології [27].

Для поліпшення властивостей діагностичних препаратів використовують як трометамол, так і мегліомін. Рентгеноконтрастні йодовмісні препарати на основі іота-ламової кислоти, такі як Йогексол, Йодиксонол, Йопамідол, а також контрастний препарат для ЯМР-томографії Гадобутрол, містять як допоміжну речовину ТММ, застосовують їх виключно у вигляді розчинів для ін'єкцій. Тоді як за допомогою МГА модифікують ЛЗ на основі діатризоїної та гадотероїної кислот [28].

В таблиці подано узагальнені дані щодо лікарських засобів, репрезентованих на вітчизняному та/або зарубіжних ринках, в технології одержання яких використано АФІ, як готові і/або синтезовані в процесі виготовлення їхні трометамолові та мегліомінові солі, а також ЛЗ із ТММ або з МГА, що введено в рецептуру як допоміжні речовини.

Т а б л и ц я

Наявність трометамолу та мегліоміну в лікарських засобах різних фармакотерапевтичних груп

Склад молекули активного інгредієнта (АФІ)	АТС	ТММ (ТНАМ) або МГА (MGA), як ДопР	Лікарська форма	Кількість ТН (фармринки України, січень 2021 р.)
<i>Антирайдні засоби</i>				
Трометамол Н	B05BB03	–	Розчини для інфузій	–
<i>Модифіковані ЛЗ трометамолом або мегліоміном</i>				
<i>Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби</i>				
Декскеторофен	M01AE17	ТММ	Розчини для ін'єкцій, таблетки, гранули для орального розчину, гель	25
Dexketoprofen		ТНАМ	Розчини для ін'єкцій	–
Мелоксикам	M01AC06	МГА	Розчини для ін'єкцій	19
		ТММ	Гель	1
<i>Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування</i>				
Кеторолак	M01AB15	ТММ	Розчини для ін'єкцій, таблетки	5
<i>Антитромбоцитні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину</i>				
Ілопрост	B01AC11	ТММ	Розчини для інгаляцій	1
		ТММ	Концентрат для розчину для інфузій	1
<i>Лікарські засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси на основі тіоксової кислоти</i>				
α-Ліпоева кислота	A16AX01	МГА	Розчини для ін'єкцій	2
Thioctic acid		МГА	Розчини для інфузій	–
Тіоктат		ТММ	Розчини для ін'єкцій	2
<i>Протимікробні засоби для системного застосування</i>				
Фосфоміцин Fosfomicin (Fosfomicine)	J01XX01	ТММ ТНАМ	Гранули або порошок для орального розчину	8

Продовження таблиці

Склад молекули активного інгредієнта (АФІ)	АТС	ТММ (ТНАМ) або МГА (МГА), як ДопР	Лікарська форма	Кількість ТН (фармакопек України, січень 2021 р.)
<i>Нідовмісні рентгеноконтрастні засоби (похідні іотазамової кислоти)</i>				
Дітріпійова кислота	V08AA01	МГА	Розчини для ін'єкцій	2
Йодексол	V08AB02	ТММ		4
Йодіксонол	V08AB09	ТММ		4
Йопамідол	V08AB04	ТММ		2
<i>Контрастні засоби для ЯМР-томографії</i>				
Гадобутрол	V08CA09	ТММ	Розчин для ін'єкцій	1
Гадотерова кислота	V08CA02	МГА	Розчин для ін'єкцій	1
<i>Літаламієти ангіотензину II</i>				
Тельмісартан	C09C07	МГА	Таблетки	2
<i>Антидіабетичні препарати</i>				
<i>Інші гіпоглікемічні препарати, за винятком інсулінів</i>				
Репаглінід Repaglinide	A10BX02	МГА MGA	Таблетки	2
<i>Засоби, які стимулюють мускулатуру матки</i>				
Дінопрост Дінопрост (Дінопрост)	G02AD01	ТНАМ ТММ	Порошок, розчин для ін'єкцій	- -
<i>Препарати, які зв'язують ангіотензин та активність асперміну та інших медіаторів азергі та галактину</i>				
Lodoxamide Trometamine (Trometamol)	S01GX05	ТНАМ	Краплі очні	-

Дані таблиці та рис. 2 і 3 свідчать про те, що лікарські засоби з АФІ, модифікованими ТММ та МГА, широко застосовують при виготовленні ЛЗ різного функціонального призначення.

Таким чином, застосування функціональних допоміжних речовин ТММ та МГА у вигляді їх похідних з активними фармацевтичними інгредієнтами змінює фізико-хімічні властивості активного компонента, підвищує біологічну доступність АФІ та стимулює фармакологічну дію ЛЗ, яка спрямована на активацію захисних сил (процесу саногенезу) та компенсаторних механізмів організму і, таким чином, поліпшує фармакологічні властивості готових препаратів різних фармакотерапевтичних груп і знижує ризик виникнення побічних реакцій.

Вивчення селективного впливу допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників ЛЗ та одержання оптимальної лікарської форми є актуальним і перспективним напрямом біофармацевтичних досліджень.

Висновки

1. На підставі даних джерел літератури встановлено, що хімічна модифікація ЛЗ за допомогою таких органічних амінопротонних акцепторів, як трометамол і меглюмін, сприяє підвищенню біологічної доступності активної речовини за рахунок переведення нерозчинного АФІ у водорозчинну сольову форму, завдяки здатності ТММ та МГА утворювати розчинні солі з АФІ кислотного характеру. Висока солюбілізуюча активність МГА та ТММ зумовлена потужними внутрішньо- та міжмолекулярними водневими зв'язками між гідроксильними групами та атомом нітрогену аміногрупи різної функціональності.

2. Згідно з аналізом даних літератури, меглюмінову модифікацію нерозчинних та малорозчинних АФІ здійснюють без застосування готових солей МГА з не-

розчинними АФІ. Сольові форми утворюються на технологічних стадіях одержання готового лікарського засобу. Тоді як у процесі трометамолової модифікації АФІ для підвищення кристалічності та розчинності використовують готові сольові форми АФІ: декскетопрофен трометамол, Dexketoprofen trometamol, кеторолак трометамін, Ketorolac Tromethamine, Lodoxamide Trometamol, Fosfomycine trometamol (trométamine), Prinomide tromethamine, Trometamol Glucaldrate та ін.

3. Дані літератури свідчать про те, що ТММ і МГА модифікують властивості ЛЗ різного функціонального призначення: НППЗ, НПП для місцевого застосування, антитромботичні, протимікробні, рентгеноконтрастні та контрастні, протидіабетичні, офтальмологічні тощо.

4. Аналіз складу лікарських засобів Державного реєстру ЛЗ (січень 2021 р.) показав, що хімічно модифіковані препарати на фармацевтичний ринок постачають не тільки вітчизняні виробники, а й фармацевтичні компанії з 16 країн світу. Загальна номенклатура ЛЗ становить 82 торгові назви, з яких 66% – з трометамолом і 34% – з меглмоліном.

5. Значна кількість модифікованих ТММ та МГА нерозчинних та малорозчинних АФІ різних фармакотерапевтичних груп свідчить про суттєву роль допоміжних речовин у розробці нових ефективних лікарських засобів, зокрема і в зниженні побічних реакцій.

Список використаної літератури

1. Elder D., Kuentz M., Holm R. Pharmaceutical excipients – quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. // *Europ. J. Pharm. Sci.* – 2015. – V. 87. – P. 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.018>
2. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Фармац. журн.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
3. Van der Merwe J., Steenkamp J., Steyn D. et al. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability // *Pharmaceutics*. – 2020. – V. 12, N 5. – P. 393. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>. PMID: 32344802; PMCID: PMC7284856.
4. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А. та ін. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. – Харків: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
5. Elder D., Faís F. Allowable levels of excipients in drug products // *Europ. Pharm. review*. – 2019. – № 4 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/98178/allowable-levels-of-excipients-in-drug-products/>
6. Abrantes Cátia G., Dinah Duarte, Catarina Pinto Reis. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – V. 105, Iss. 7. – P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
7. Палычевська Т. А., Салій О. О., Баула О. П., Палычевський К. В. Меглмолін та його солі: властивості та перспективи використання у фармації // *Фармац. часопис*. – 2020. – № 2. – С. 92–100. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11194>
8. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксип-(N-метиламино)-D-глюцитола: автореф. дис. ... д-ра біол. наук: 14.00.25. – Санкт-Петербург, 2005. – 48 с.
9. El-Harakany A. A., Abdel Halima F. M., Barakat A. O. Dissociation constants and related thermodynamic quantities of the protonated acid form of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane in mixtures of 2-methoxyethanol and water at different temperatures // *J. Electroanal. Chem.* – 1984. – V. 162, N 1–2. – P. 285–305. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(84\)80171-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(84)80171-0)
10. Yakovenko I. N., Abdurakhmanova E. R., Holovchenko O. V. et al. The synthesis and study of vasoactive properties of new 4-functionaliz // *J. Organic Pharm. Chem.* – 2017. – V. 15, N 3 (59). <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.921>
11. Sandeep Kalepna, Vijaykumar Nekkantib. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // *Acta Pharm. Sinica B.* – 2015. – V. 5, Iss. 5. – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
12. Abu T. M. Serajuddin. Salt formation to improve drug solubility // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2007. – V. 59, Iss. 7. – P. 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>
13. Lin Zhong, Xingyi Zhu, Bo Yu, Weike Su. Influence of alkalizers on dissolution properties of telmisartan in solid dispersions prepared by cogrinding // *Drug Dev. Industrial Pharmacy*. – 2014. – V. 40, N 12. – P. 1660–1669. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.841188>

14. Mandić Z., Gabelica V. Ionization, lipophilicity and solubility properties of repaglinide // *J. Pharmac. Biomed. Analysis.* – 2006. – V. 41. – P. 866–871. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.01.056>
15. Kallet R. H., Jasmer R. M., Luce J. M. et al. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – V. 161, N 4, Pt. 1. – P. 1149–1153. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9906031>
16. Lucas M., Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – V. 4. – CD002864. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002864>. PMID: 11034778
17. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.gov.ua>
18. Ляпунов Н. А., Ляпунов А. Н., Зимченко Н. А. Фармацевтическая композиция для наружного применения, содержащая соль декскетопрофена, и способ ее получения. Пат. RU (11) 2 667 465 (13) С2 МПКА61К 31/19 (2006.01) А61К 9/06 (2006.01) А61К 47/20 (2006.01) А61К 47/10 (2006.01) А61Р 19/02 (2006.01). Заявка: 2015146420, 28. 10. 2015. Дата регистр. 19. 09. 2018. – ЗАО «ФармФирма «Сотекс»».
19. Ляпунов А. Н., Безуглая Е. П., Зимченко Н. А. Аналитическое обеспечение разработки технологического процесса геля мелоксикама / Фармаком. – 2015. – № 3/4. – С. 29–38 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://sprui.org/wp-content/uploads/2017/01/Farmacom_3_4_2015.pdf
20. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2015. – N 5 (5). – P. 442–453.
21. Toshimitsu O., Manabu N., Savada T., Kenzo T. Фармацевтична композиція, яка включає телмісартан, спосіб її одержання (варіанти), двошарова фармацевтична таблетка та спосіб її одержання. Пат. на винахід Україна: МПК(2006): А61К 9/16, А61К 9/20, А61К 31/4184 (2006.01) А61Р 9/12 (2006.01) № UA 81781 С2; Заявл. 24. 09. 2002; Опубл. 11. 02. 2008.
22. Мур Р. Э., Барден Дж. Систематический обзор декскетопрофена при острой и хронической боли // *Неврология. Доказована медицина.* – 2010. – № 10 (239). – С. 52–55 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://health-ua.com/pics/pdf/2010_10/52-55.pdf
23. Никонов В. В., Лизогуб К. І., Лизогуб М. В. Застосування декскетопрофену в сучасних підходах до мультимодальної аналгезії // *Медицина невідкладних станів.* – 2020. – Т. 16, № 5. – С. 34–38. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.5.2020.212221>
24. Верпан Н. В. Перспективы кулирования послеоперационного болевого синдрома: применение кеторолака / *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия.* – 2016. – № 3–4. – С. 6–10 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1680050&selid=27337740>
25. Khavaja A. R., Khan F. B., Dor T. I. et al. Fosfomycin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multicenter study // *Central Europ. J. Urology.* – 2015. – V. 68, N 3. – P. 371–375. <https://doi.org/10.5173/ceju.2015.590>
26. Фосфомидин: антибіотик першої лінії для пероральної терапії гострих неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів // *Рациональна фармакотерапія.* – 2017. – Т. 4, № 45. – С. 100–107 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://esparma.com.ua/uploads/280_Espa-focin.pdf
27. MacKenzie A. E., Calabiano G., Kent T. C. et al. The antiallergic mast cell stabilizers lodoxamide and bufrolin as the first high and equipotent agonists of human and rat GPR35 // *Mol. Pharmacol.* – 2014. – V. 85, N 1. – P. 91–104. <https://doi.org/10.1124/mol.113.089482>
28. Палчевська Т. А., Баула О. П., Салій О. О. та ін. Маркетингові дослідження асортименту контрастних лікарських засобів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України // *Фармац. часопис.* – 2020. – № 1 (53). – С. 66–74. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10980>

References

1. Elder D., Kuentz M., Holm R. Pharmaceutical excipients — quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. // *Europ. J. Pharmac. Sci.* – 2015. – V. 87. – P. 88–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.018>
2. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
3. Van der Merwe J., Steenkamp J., Steyn D. et al. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability // *Pharmaceutics.* – 2020. – V. 12, N 5. – P. 393. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>. PMID: 32344802; PMCID: PMC7284856.
4. Ruban O. A., Pertsev I. M., Kutsenko S. A. et al. *Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv: navch. posib. dla studentiv vyshch. farmats. navch. zakl.* – Kharkiv: Zoloti storinky, 2016. – 720 s.
5. Elder D., Faís F. Allowable levels of excipients in drug products // *Europ. Pharmac. review.* – 2019. – № 4 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/98178/allowable-levels-of-excipients-in-drug-products/>
6. Abantes Cátia G., Dinah Duarte, Catarina Pinto Reis. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe? // *J. Pharmac. Sci.* – 2016. – V. 105, Iss. 7. – P. 2019–2026. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2016.03.019>
7. Palchevska T. A., Sally O. O., Baula O. P., Palchevskiy K. V. Meglyumin ta yogo soli: vlastivostl ta perspektivi vikoristannya u farmatsiyi // *Farmats. chasopis.* – 2020. – № 2. – S. 92–100. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11194>

8. Kovalenko A. L. Farmakologicheskaia aktivnost' oryhnalnikh lekarstvennikh preparatov na osnove 1-dezoksyl-(N-metylamino)-D-hliutsytola: Avtoref. dys. ... d-ra biol. nauk: 14.00.25. – Sankt-Peterburh, 2005. – 48 s.
9. El-Harakany A. A., Abdel Halima F. M., Barakat A. O. Dissociation constants and related thermodynamic quantities of the protonated acid form of tris-(hydroxymethyl)-aminomethane in mixtures of 2-methoxyethanol and water at different temperatures // *J. Electroanal. Chem.* – 1984. – V. 162, N 1–2. – P. 285–305. [https://doi.org/10.1016/S0022-0728\(84\)80171-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0728(84)80171-0)
10. Iakovenko I. N., Abdurakhmanova E. R., Holovchenko O. V. et al. The synthesis and study of vasoactive properties of new 4-functionaliz // *J. Organic Pharmac. Chem.* – 2017. – V. 15, N 3 (59). <https://doi.org/10.24959/ophcj.17.921>
11. Sandeep Kalepu, Vijaykumar Nekkanti. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // *Acta Pharm. Sinica B.* – 2015. – V. 5, Iss. 5. – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsh.2015.07.003>
12. Abu T. M., Serafuddin. Salt formation to improve drug solubility // *Advanced Drug Delivery Rev.* – 2007. – V. 59, Iss. 7. – P. 603–616. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.05.010>
13. Lin Zhong, Xingyi Zhu, Bo Yu, WeiKe Su. Influence of alkalizers on dissolution properties of telmisartan in solid dispersions prepared by cogrinding // *Drug Dev. Industrial Pharmacy.* – 2014. – V. 40, N 12. – P. 1660–1669. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.841188>
14. Mandić Z., Gabelica V. Ionization, lipophilicity and solubility properties of repaglinide // *J. Pharmac. Biomed. Analysis.* – 2006. – V. 41. – P. 866–871. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.01.056>
15. Kallet R. H., Jasmer R. M., Luce J. M. et al. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – V. 161, N 4, Pt. 1. – P. 1149–1153. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.4.9906031>
16. Luckas M., Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – V. 4. – CD002864. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002864>. PMID: 11034778
17. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <http://www.driz.com.ua>
18. Liapunov N. A., Liapunov A. N., Zynchenko Y. A. Farmatsevticheskaia kompozitsiia dlia naruzhnoho pryvnenyia, sodержashchaia sol deksketoprofena, y sposob ee poluchenyia. Pat. RU (11) 2 667 465 (13) C2 MPKA61K 31/19 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01). Zaiavka: 2015146420, 28. 10. 2015. Data rehystr. 19. 09. 2018. – ZAO «FarmFyrma «Soteks»».
19. Liapunov A. N., Bezudhlaia E. P., Zynchenko Y. A. Analytycheskoe obespechenye razrabotky tekhnologicheskoho protsessa helia meloksykama / *Farmakom.* – 2015. – № 3/4. – S. 29–38 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://spbu.org/wp-content/uploads/2017/01/Farmakom_3_4_2015.pdf
20. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. // *Acta Pharm. Sin. B.* – 2015. – N 5 (5). – P. 442–453.
21. Toshimitsu O., Manabu N., Savada T., Kenzo T. Farmatsevtichna kompozitsiia, yaka vkliuchaie telmisartan, sposib yii oderzhannia (varianty), dvosharova farmatsevtichna tabletko ta sposib yii oderzhannia. Pat. na vynakhid Ukraina: MPK(2006): A61K 9/16, A61K 9/20, A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01) № UA 81781 S2; Zaiavl 24.09.2002; Opubl. 11.02.2008.
22. Mur R. E., Barden Dzh. Systematicheskyi obzor deksketoprofena pry ostroi y khronicheskoi boley // *Nevrologiia. Dokazova medytsyna.* – 2010. – № 10 (239). – S. 52–55 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://health-ua.com/pics/pdf/2010_10/52-55.pdf
23. Nikonov V. V., Lyzohub K. I., Lyzohub M. V. Zastosuvannia deksketoprofenu v suchasnykh pidkhodakh do multimodalnoi analhezii // *Medytsyna nevidkladnykh staniv.* – 2020. – T. 16, № 5. – S. 34–38. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.5.2020.212221>
24. Verlan N. V. Perspektyvi kupyrovannia posleoperatsionnoho bolevoho syndroma: pryvnenyie ketorolaka / *Statsynarozameshchaisushchye tekhnolohyy: ambulatornaia khyrurhiia.* – 2016. – № 3–4. – S. 6–10 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: <https://elibrary.ru/contents.asp?issueid=1680050&selid=27337740>
25. Khawaja A. R., Khan F. B., Dar T. I. et al. Fosfomycin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multicenter study // *Central Europ. J. Urology.* – 2015. – V. 68, N 3. – P. 371–375. <https://doi.org/10.5173/cej.2015.590>
26. Fosfomitsyn: antybiotyky pershoi linii dlia peroralnoi terapii hostrykh neuskladnennykh infektsii sechovyvidnykh shliakhiv // *Ratsionalna farmakoterapiia.* – 2017. – T. 4, № 45. – S. 100–107 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu http://esparma.com.ua/uploads/280_Espa-focin.pdf
27. MacKenzie A. E., Calabiano G., Kent T. C. et al. The antiallergic mast cell stabilizers lodoxamide and bufrolin as the first high and equipotent agonists of human and rat GPR35 // *Mol. Pharmacol.* – 2014. – V. 85, N 1. – P. 91–104. <https://doi.org/10.1124/mol.113.089482>
28. Pakhevska T. A., Baula O. P., Salii O. O. ta in. Marketynhovi doslidzhennia asortymentu kontrastnykh likarskykh zasobiv, reprezentovanykh na farmatsevtichnomu rynku Ukrainy // *Farmats. chasopys.* – 2020. – № 1 (53). – S. 66–74. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10980>

Надійшла до редакції 1 липня 2021 р.
Прийнято до друку 20 липня 2021 р.