Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

Національна медична академія післядипломної освіти

імені П.Л. Шупика

**Покотило Олена Олександрівна**

УДК 615.31:[547.466+546.46-032.63].03:616.831-008.9-053.2-084]].014

**Розробка та дослідження лікувально-профілактичних засобів з амінокислотами і солями магнію для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей**

15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Київ – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров’я України.

**Наукові керівники:** доктор фармацевтичних наук, професор

**Головкін В’ячеслав Олександрович,**

Запорізький державний медичний університет

доктор фармацевтичних наук, професор

**Коритнюк Раїса Сергіївна,**

Національна медична академія

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,

завідувачка кафедри фармацевтичної технології і біофармації

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, доцент

**Сятиня Михайло Лукович,**

Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця,

завідувач кафедри аптечної та промислової технології ліків

кандидат фармацевтичних наук,

**Гудзь Наталія Іванівна,**

ДП “Львівдіалік” ДАК “Укрмедпром”,

заступник директора з якості лікарських засобів

Захист відбудеться “\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.Б. Пилипчук

Підписано до друку 18.02.2009 року

Папір друкарський. Друк офсетний.

Гарнітура Times New Roman.

Ум. Друк . 0,9. Формат 145х215(60х90/16)

Тираж 100 прим.

Видавництво «Воля»

Тернопіль, вул. Живова 11

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Відомо, що при недостатньому надходженні біологічно активних речовин в організм людини спостерігається порушення функцій життєво важливих органів. Серед таких порушень в останні роки відзначають розлад функцій головного мозку дітей з мінімальною дисфункцією мозку (розумова стомлюваність, дратівливість, знижена концентрація уваги, гіперкінезія, дислексія), церебральні порушення та розумову відсталість різної етіології. Вкрай необхідною є розробка нових вітчизняних безпечних лікарських засобів для ефективної корекції цих патологій.

Поєднання у формі сиропу іонів магнію, нейропротективних амінокислот і піридоксину гідрохлориду призводить до підсилення фармакологічних ефектів кожного інгредієнта, що відповідає їх біофармацевтичним факторам при комбінуванні в одній лікарській формі і позитивно впливає на макроорганізм у цілому. Доведено, що іони магнію пригнічують збудження рецепторів на N-метил-D-аспартатну кислоту (NMDA-рецепторів), що опосередковує їх нейропротективну дію. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), гліцин, глутамінова кислота (ГК) тощо є нейромедіаторними сполуками. При взаємодії з іншими нейромедіаторними системами вони беруть участь в регуляції рухової активності, формуванні емоцій та поведінки, виконанні таких інтегративних функцій мозку, як навчання і пам’ять. Ці амінокислоти мають велике значення у процесах метаболізму, зокрема, в обміні глюкози, окиснювальному фосфорилюванні, білковому і вуглеводному обміні, що лежать в основі антигіпоксичного ефекту. Включення до складу сиропу піридоксину гідрохлориду необхідне для нормального функціонування центральної і периферичної нервової систем.

Актуальність проблеми розробки вітчизняних лікарських засобів, що містять композиції солей магнію та амінокислот для регуляції метаболізму центральної нервової системи (ЦНС), очевидна, оскільки на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські засоби у формі сиропу даної фармакологічної групи для застосовування у педіатричній практиці. Науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології нових лікарських композицій з нейропротективною активністю у формі коригованих сиропів дозволить розширити асортимент лікарських засобів з високим рівнем біодоступності. Такі сиропи можна буде виготовляти в аптечних закладах згідно вимог ДФУ, а також в умовах промислового виробництва у відповідності з розробленою з нормативно-технологічною документацією.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин, корекція смакових властивостей, особливості технологічного процесу лікарських сиропів, дослідження фармако-технологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних властивостей розроблених лікарських засобів, до складу яких входять гліцин, ГАМК, глутамінова кислота, вітамін В6 і хлорид магнію, залишаються невирішеними питаннями сьогодення, що визначає актуальність дисертаційної роботи.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету “Наукове обґрунтування та розробка лікарських магнієвмісних засобів та БАД у формі сиропів, гранул, драже для дітей і підлітків, що страждають на хронічні неінфекційні захворювання” (№ державної реєстрації 0104U004095) та проблемної комісії “Фармація” МОЗ та АМН України (протокол № 46 від 18.04.2007 р.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – розробка науково обґрунтованого складу, технології, стандартизація і дослідження властивостей лікарських композицій із солями магнію та амінокислотами для регуляції метаболічних процесів ЦНС.

Реалізація поставленої мети передбачала вирішення таких завдань:

* проаналізувати сучасні дані про стан медикаментозного забезпечення лікарськими препаратами, які містять композицію солей магнію з амінокислотами для регуляції метаболічних процесів ЦНС;
* провести комплекс фізико-хімічних, технологічних, фармако-технологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень з метою обґрунтування вибору оптимального складу композиційних лікарських сиропів;
* теоретично та експериментально обґрунтувати технологічну схему виготовлення сиропів;
* розробити методики технологічного контролю якості опрацьованих лікарських засобів;
* вивчити стабільність сиропів у процесі зберігання та визначити термін придатності;
* визначити мікробіологічну чистоту лікарських сиропів і антимікробну активність консерванту;
* провести біофармацевтичні дослідження та встановити фармакокінетичні показники іонів магнію і біологічну доступність лікарських сиропів;
* дослідити специфічну активність та біологічну нешкідливість лікарських композицій, які містять солі магнію та амінокислоти;
* розробити проекти нормативно-технологічної документації на лікарські композиції.

*Об’єкт дослідження* – лікарські сиропи із солями магнію та амінокислотами (ГАМК, гліцин, глутамінова кислота); допоміжні речовини: сахароза, сорбіт, кислота сорбінова, кислота лимонна моногідрат, вода очищена, пропіленгліколь, гліцерин тощо. Національний ринок лікарських засобів у формі сиропів ноотропної дії.

*Предмет дослідження* – наукове обґрунтованння складу, технології і стандартизації рідких лікарських форм у вигляді цукрового та безцукрового сиропів з магнію хлоридом, піридоксину гідрохлоридом і амінокислотами. Ринок України щодо наявності ноотропних лікарських засобів.

*Методи дослідження.* Для вирішення завдань застосовували загальноприйняті органолептичні (зовнішній вигляд, агрегатний стан, колір, смак, запах, прозорість), фізико-хімічні (рН, показник заломлення, густина, в’язкість), фармако-технологічні (об’єм вмісту контейнера), мікробіологічні (вивчення мікробіологічної чистоти експериментальних зразків, антимікробної активності консерванту), технологічні, біофармацевтичні, фармакокінетичні, біологічні (вивчення специфічної активності та нешкідливості експериментальних зразків на модельних патологіях) і статистичні методи досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше науково обґрунтовано склад і технологію лікарських сиропів, що містять композиції солей магнію та амінокислот, для регуляції метаболічних процесів ЦНС.

Виявлено взаємозв’язок між видом допоміжних речовин, технологією, смаковими властивостями, стабільністю і фармакокінетичними характеристиками отриманих лікарських засобів.

Запропоновано методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту діючих і допоміжних речовин, що входять до складу опрацьованих композиційних сиропів.

Доклінічними дослідженнями доведено специфічну активність (позитивний вплив на інтегративні функції головного мозку) та нешкідливість запропонованого лікарського препарату.

За результатами досліджень одержано два деклараційних патенти України на корисну модель: “Дитячий лікарський засіб “Магнелонг” у формі сиропу або гранул для корекції порушень когнітивних функцій та лікування тетаноїдного синдрому” (№ 14746А, 15.05.2006. Бюл. № 5), “Дитячий лікарський засіб “Глютамаг” (№ 15240А, 15.06.2006. Бюл. № 6).

**Практичне значення одержаних результатів.** Створено два нових оригінальних лікарських засоби у формі цукрового і безцукрового сиропів для профілактики та лікування захворювань, пов’язаних з порушеннями мністичних функцій головного мозку, а також для підвищення резистентності організму при перевтомі, стресах, фізичних, емоційних і розумових навантаженнях. Опрацьовані лікарські засоби можна виготовляти в аптечних закладах згідно вимог ДФУ, а також в умовах промислового виробництва у відповідності з розробленою з нормативно-технологічною документацією.

Розроблено і затверджено ТУ У 15.9-02010741-056:2006 на функціональний харчовий продукт “Сироп Глуталонг” (Глютамаг), технологія якого апробована у промислових умовах ТОВ “Укрбіопром” (акт впровадження від 7.02.2008 р.) і ВАТ “Тернофарм” (акт впровадження від 7.10.2008 р.).

Фрагменти роботи впроваджено при викладанні аптечної і промислової технології ліків у навчальний процес Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (акт впровадження від 9.09.2008 р.), Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (акт впровадження від 28.05.2008 р.), Української військово-медичної академії (акт впровадження від 16.09.2008 р.), Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 9.10.2008 р.), Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 27.05.2008 р.), Одеського державного медичного університету (акт впровадження від 29.04.2008 р.), Львівського національного медичного універсистету імені Данила Галицького (акт впровадження від 14.10.2008 р.) та Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 3.10.2008 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано та узагальнено дані літератури з досліджуваної проблеми, розроблено програму наукових досліджень. Здійснено аналіз стану сучасного національного ринку лікарських засобів ноотропної дії та їх цінової політики, наведено арсенал лікарських форм ноотропних засобів, узагальнено результати. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію лікарських композицій з магнію хлоридом і нейропротективними амінокислотами та у формі сиропів. Особисто проведено фізико-хімічні та технологічні дослідження запропонованих засобів. За безпосередньою участю автора проведено ідентифікацію і кількісний аналіз інгредієнтів у лікарських формах, виконано мікробіологічні та фармакокінетичні дослідження. Разом із провідними фахівцями відповідних наукових баз вивчено специфічну активність і проведено дослідження з нешкідливості запропонованих лікарських засобів. Результати досліджень проаналізовано, систематизовано і статистично оброблено здобувачем. Разом зі співавторами розроблено нормативно-технологічну документацію на лікарські сиропи “Глютамаг” і “Магнелонг”. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, повністю висвітлено основні принципи дослідження запропонованих лікарських сиропів. Дисертанту належать експериментальний матеріал і основний творчий доробок. Самостійно проведено узагальнення результатів досліджень, їх інтерпретацію, написано всі розділи і висновки дисертаційної роботи.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи викладено й обговорено на I Міжнародній науково-практичній конференції “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (м. Тернопіль, 2006 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих учених “Актуальні питання медицини і фармації – 2006” (м. Запоріжжя, 2006 р.); І Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих медиків “MedEspera 2006” (Республіка Молдова, м. Кишинів, 2006 р.); ІІ Міжнародній науково-практичній конференції “Створення, виробництво, стандартизація та фармакоекономічні дослідження нових лікарських засобів та біологічно активних добавок”, (м. Харків, 2006 р.); Науково-практичній конференції “Нова технологічна платформа біомедичних досліджень (біологія, охорона здоров’я, фармація)”, (м. Ростов-на-Дону, 2006 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Сучасні аспекти медицини і фармації – 2007” (м. Запоріжжя, 2007 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Сучасні аспекти медицини і фармації – 2008” (м. Запоріжжя, 2008 р.).

**Публікації.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 15 наукових праць, з них 9 статей у наукових фахових виданнях; 2 деклараційні патенти України на корисну модель, 4 тези доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 183 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 112 сторінок). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження (2 розділ), власних досліджень (3 і 4 розділи), висновків, переліку використаних літературних джерел (20 сторінок), 19 додатків (28 сторінок). Список літератури налічує 177 джерел, з них 58 – іноземних. Робота ілюстрована 35 таблицями та 6 рисунками.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Розділ 1.** **Сучасний стан ринку ноотропних препаратів та технології їх виробництва.**

Проведений аналіз фахової літератури показав, що останнім часом спостерігається тенденція до створення ноотропних лікарських засобів не лише на основі оригінальної хімічної субстанції, але і в результаті комбінування лікарських речовин ноотропої дії із іншими активними субстанціями, які підсилюють позитивні властивості перших. Одночасно з розширенням асортименту лікарських речовин і удосконаленням методів лікування змінюється та розширюється номенклатура лікарських форм, удосконалюється їх технологія.

При проведенні аналізу стану національного фармацевтичного ринку було встановлено, що фірми-виробники 17 країн світу пропонують ноотропні засоби в різних лікарських формах. 58,4 % становлять ліки іноземного виробництва, 41,6 % – вітчизняного. Серед іноземних країн-виробників переважають Німеччина, Болгарія, Угорщина, Австрія, Польща, Франція, Бельгія та ін. Провідними вітчизняними виробниками є фірми “Дарниця” (Київ), “Здоров’я народу” (Харків), “Фармак” (Київ), “Борщагівський ХФЗ” (Київ), “Галичфарм” (Львів).

Найбільше представлені препарати ноотропних груп N06BX “Інші психостимулюючі та ноотропні засоби” (59,18 %), N06D “Засоби, які застосовують при деменції” (24,49 %), N07C “Засоби, які застосовують при вестибулярних порушеннях” (6,12 %) N07X “Інші засоби, які діють на нервову систему” (10,2 %). Більшість представлених на ринку засобів є похідними пірацетаму – 11 препаратів (30,61 %), Гінкго дволопатевого – 10 (20,41 %), γ-аміномасляної кислоти – 8 (16,33 %), вінпоцетину – 5 (10,2 %).

Аналіз лікарських форм препаратів ноотропної дії показав, що значну їх частину випускають у вигляді таблеток (51,22 %), ін’єкційних розчинів (29,27 %), капсул (26,82 %). Деякі іноземні фірми пропонують ноотропні засоби у таких лікарських формах, як краплі й розчини (суспензії) для перорального застосування.

У результаті аналізу динаміки цін на ноотропні препарати встановлено, що інтервал цін на імпортні засоби значно більший порівняно з вітчизняними – приблизно у 4-5 разів. Аналіз динаміки оптових цін, кількості пропозицій, розрахунок коефіцієнта ліквідності засвідчили значний рівень конкуренції на цьому сегменті ринку. Як показали отримані дані, лідируючі позиції впевнено займають імпортні препарати, їх вважають якіснішими за вітчизняні лікарські засоби і не зважають на високу цінову категорію.

Аналізуючи сучасний стан реєстрації лікарських засобів у формі сиропу, встановили, що така лікарська форма є досить розповсюдженою, а отже, користується попитом у населення країни. Серед представлених лікарських сиропів різних фармакологічних груп 62 % належать іноземним виробникам (із них 23 % – індійським виробникам) і тільки 38 % – вітчизняним. Для поліпшення стану респіраторної системи організму застосовується 53 % сиропів і лише 1 % лікарських засоби у формі сиропу використовується для покращення метаболічних процесів у головному мозку. Це ще раз свідчить про недостатність таких засобів на національному фармацевтичному ринку в придатних, зручних для застосування і безпечних для дітей лікарських формах.

Більша частина (20 %) препаратів вітчизняного виробництва у формі сиропу є біологічно активними добавками, тоді як запропоновані імпортні препарати – зареєстрованими лікарськими засобами. Це може свідчити про складність і високі матеріальні витрати при впровадженні вітчизняних лікарських засобів у серійне промислове виробництво, а також про високі вимоги GMP до технологічних і організаційних заходів зі створення ліків.

**Розділ 2. Об’єкти та методи досліджень.** Наведено характеристику об’єктів дослідження (магнію хлорид гексагідрат, ГАМК, гліцин, глутамінова кислота (ГК), піридоксину гідрохлорид, сахароза, сорбіт, гліцерин, пропіленгліколь (ПГ), кислота лимонна моногідрат і кислота сорбінова (СК), а також методики фармако-технологічного і хімічного контролю для визначення якості й стабільності засобів. Для підтвердження доцільності та правильності вибору коригентів неприємного смаку активнодіючих компонентів запропоновано послідовне застосування методів оцінювальної смакової панелі та бальної системи за А. І. Тенцовою та І. А. Єгоровою. З метою ідентифікації амінокислот, вітаміну В6, іонів магнію, сахарози, кислоти лимонної, СК, сорбіту, ПГ і гліцерину використали загальновідомі фармакопейні методики (тонкошарова хроматографія, реакції осадження та забарвлення). Кількісне визначення іонів магнію, ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти та піридоксину гідрохлориду в складі сиропів проводили згідно з фармакопейними методиками (комплексонометрія, спектрофотометрія) і модифікованими методиками потенціометричного титрування. Для визначення мікробіологічної чистоти, яка також характеризує стабільність і безпечність нестерильних готових лікарських засобів для орального застосування, застосували методики ДФУ. Наведено методику визначення основних фармакокінетичних параметрів досліджуваних лікарських форм. Для визначення вмісту магнію в сироватці крові використали атестовану МОЗ України, дозволену для проведення в лабораторних умовах методику із застосуванням фотометрії та реакції з ксилідиновим синім. Фармакокінетичні параметри іонів магнію в сироватці крові через певні проміжки часу після перорального введення піддослідним тваринам визначали за допомогою комп’ютерної програми “PharmKin 1.5.7”. Отримані цифрові дані з кожного виду досліджень було оброблено згідно із загальноприйнятими методиками статистичного аналізу у фармацевтичній технології.

**Розділ 3. Розробка складу, технології та дослідження сиропів із солями магнію та амінокислотами.** В даному розділі наведено теоретичне обгрунтування і експериментальні дані по розробці оптимального складу діючих речовин та виборі допоміжних речовин. В цьому розділі висвітлюється технологія виготовлення сиропів і наводяться стандартизовані показники якості.

Беручи до уваги те, що дозування запропонованого лікарського сиропу передбачається чайними (5 мл) або столовими (15 мл) ложками тричі на день (залежно від віку хворого), доцільно використовувати 1 % концентрацію магнію хлориду гексагідрату (119,6 мг іонів магнію). Введення гліцину в концентрації 2,5 г/100 мл не перевищує його терапевтичної добової дози (0,6-1,0 г). Розрахунок оптимальної концентрації ГАМК 3,0 г/100 мл також проводили з урахуванням терапевтичної добової дози (0,5-3,0 г). Додавання глутамінової кислоти в концентрації 2,0 г/100 мл сиропу не перевищує її терапевтичної добової дози (0,3-3,0). Концентрація піридоксину гідрохлориду 0,025 г/100 мл сиропу також узгоджується з нормами фізіологічних потреб людини у вітаміні В6. Вибрані концентрації активнодіючих речовин перебувають у допустимих терапевтичних межах, що можуть не тільки задовольняти фізіологічні потреби організму дітей у цих речовинах, але й застосовуватися з лікувально-профілактичною метою.

Допоміжні речовини, що використовували в дослідженнях, входять до затвердженого переліку допоміжних речовин, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, які реєструються в Україні згідно з наказом МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р.

Для цукрового сиропу як підсолоджувачі досліджували водні розчини сахарози, меду натурального, фруктози, глюкози, для безцукрового – сорбіту і ксиліту. При виготовленні таких розчинів як консервант додавали кислоту сорбінову, оскільки солі магнію і розчин сорбіту в застосовуваних концентраціях не проявляють антимікробної активності. Для підвищення в’язкості до розчинів включали пектин, натрію альгінат, гліцерин, ПГ.

У табл. 1 наведено результати дослідження коригуючого потенціалу допоміжних речовин, формули смаку і загальний смак зразків отриманих сиропів.

*Таблиця 1*

**Коригуючий потенціал і смакова модель зразків лікарських сиропів**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Назва сиро-пу | Вміст коригенту, % | Значення числового індексу, бали | | Формула смаку | Загальний смак |
| відчуття смаку | відчуття основного смаку |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| М | Сахароза 64,0 | 4,45 | 4,5 | О3 | солодкий |
| Мед натуральний 40,0 | 4,25 | 4,3 | С2О3 | слабосолоний, солодкий |
| Фруктоза 64,0 | 4,1 | 4,15 | Г2О3 | слабогіркий, солодкий |
| Глюкоза 64,0 | 4,1 | 4,15 | С2К2О3 | слабосолоний, слабокислий, солодкий |
| Сахароза 64,0 +  пектин 2,0 | 4,15 | 4,2 | С2К2 | слабосолоний, слабокислий |
| Сахароза 64,0 +  натрію альгінат 2,0 | 4,2 | 4,25 | К2О3 | слабокислий, солодкий |
| Г | Ксиліт 40,0 | 4,35 | 4,4 | О2 | дуже солодкий |
| Сорбіт 40,0 | 4,45 | 4,4 | О3 | солодкий |
| Сорбіт 40,0 +  пектин 2,0 | 4,40 | 4,2 | С2К2 | слабосолоний, слабокислий |
| *Продовж. табл. 1* | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Г | Сорбіт 40,0 + натрію альгінат 2,0 | 4,2 | 4,1 | Г2О3 | слабогіркий, солодкий |
| Сорбіт 40,0 + ПГ 10,0 | 4,4 | 4,45 | К2О3 | слабокислий, солодкий |
| Сорбіт 40,0 + ПГ 10,0 + гліцерин 5,0 | 4,35 | 4,4 | К2О3 | слабокислий, солодкий |

Примітка. М – сироп “Магнелонг”, Г – сироп “Глютамаг”, О – солодкий, К – кислий, Г – гіркий, С – солоний, 5 – дуже приємний, 4 – приємний, 3 – непоганий, 2 – поганий, 1 – дуже поганий.

З вищенаведених даних видно, що індекс відчуття смаку й основного смаку був найнижчим при додаванні розчинів фруктози і глюкози, оскільки залишаються гіркувато-солонуватий присмак солей магнію і кислуватий присмак амінокислот. У композиціях з пектином яблучним відчувався неприємний солоно-кислуватий присмак, а в композиціях з натрію альгінатом – слабокислий присмак ГАМК. Введення ксиліту до складу безцукрового сиропу надало йому дуже солодкого смаку, який залишає неприємне загальне відчуття після багаторазового приймання. При введенні меду відчувався слабосолоний присмак магнію хлориду. Найвищими значеннями числового індексу (4,5 і 4,4) в експерименті відзначені коригуючі властивості 64 % цукрового сиропу і 40 % водного розчину сорбіту з 10 % ПГ, 5 % вмістом гліцерину, оскільки вони добре маскують неприємний смак магнію хлориду й амінокислот і дають відчутний, виразний приємний солодкий смак.

Для поліпшення смакових властивостей опрацьованих засобів вводили кислоту лимонну моногідрат. Добір її необхідної кількості проводили шляхом оцінювання основного смаку одержаних зразків (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Вплив різних концентрацій лимонної кислоти на смакові відчуття**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Концентрація кислоти лимонної, % | Значення числового індексу, бали | |
| відчуття смаку | відчуття основного смаку |
| 0 | 4,5 | 4,6 |
| 0,1 | 4,6 | 4,7 |
| 0,15 | 4,7 | 4,8 |
| 0,2 | 4,7 | 4,7 |
| 0,25 | 4,7 | 4,7 |
| 0,3 | 4,6 | 4,7 |
| 0,5 | 4,5 | 4,5 |
| 1,0 | 4,4 | 4,4 |

Як видно з даних табл. 2, найвищий індекс смаку мали сиропи з 0,15 % вмістом кислоти лимонної, подальше збільшення її концентрації (0,2-0,25 %) є недоцільним, оскільки вибрана концентрація містить на 0,05 г менше коригенту, не погіршуючи при цьому смак.

Для надання сиропам приємного запаху, який позитивно впливає на загальне сприйняття пацієнтів, провели вибір фруктового харчового ароматизатора (табл. 3).

*Таблиця 3*

**Результати оцінки впливу фруктових есенцій на смак сиропів**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Назва і кількість ароматизаторів  у складі сиропу, 0,1 % | Середній бал об’єктивних відчуттів для сиропів на | |
| цукровій основі | безцукровій основі |
| Абрикосова есенція | 4,5 | 4,4 |
| Барбарисова есенція | 4,6 | 4,7 |
| Сунична есенція | 4,9 | 4,9 |
| Вишнева есенція | 4,3 | 4,4 |
| Грушева есенція | 4,2 | 4,1 |

Виявлено, що сиропи із суничною есенцією мають найвищий бал (4,9), тому для коригування смаку відібрано саме цей ароматизатор.

Для забезпечення мікробіологічної чистоти і стабільності опрацьованих лікарських засобів при тривалому зберіганні вводили сорбінову кислоту, ніпагін і суміш кислоти сорбінової з ніпагіном (1:2). За результатами мікробіологічних досліджень (див. розділ 4), консервантом було обрано сорбінову кислоту, яка в концентрації 0,1 % забезпечувала протимікробну стабільність сиропів при зберіганні протягом 2-х років. Після визначення оптимальної концентрації консерванту провели дослідження впливу різних концентрацій кислоти сорбінової на смакові відчуття шляхом оцінювання основного смаку одержаних зразків (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Вплив концентрації сорбінової кислоти на смакові відчуття**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Концентрація кислоти сорбінової, % | Назва сиропу | Смакова панель (формула смаку/загальний смак) | Значення числового індексу, бали | |
| відчуття смаку | відчуття основного смаку |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 0 | М | К1О3  некислий, солодкий | 4,4 | 4,5 |
| Г | К2О3  слабокислий, солодкий | 4,3 | 4,3 |
| 0,05 | М | К1О3  некислий, солодкий | 4,5 | 4,6 |
| Г | Г2К2О2  гіркувато-кислий, слабосолодкий | 4,4 | 4,4 |
| 0,1 | М | К1О3  некислий, солодкий | 4,7 | 4,8 |
| Г | К2О3  слабокислий, солодкий | 4,4 | 4,4 |
| 0,15 | М | К2О2  слабокислий, слабосолодкий | 4,7 | 4,7 |
| Г | К3О2  кислий, слабосолодкий | 4,2 | 4,1 |
| *Продовж. табл. 4* | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 0,2 | М | К3О2  кислий, слабосолодкий | 4,6 | 4,7 |
| Г | К3О2  кислий, слабосолодкий | 4,1 | 4,0 |

Примітка. М – сироп “Магнелонг”, Г – сироп “Глютамаг”, О – солодкий, К – кислий, Г – гіркий, С – солоний, 5 – дуже приємний, 4 – приємний, 3 – непоганий, 2 – поганий, 1 – дуже поганий.

Як видно з даних табл. 4, методика вибору допоміжних речовин за встановленням індексу смакових відчуттів підтверджує необхідність введення сорбінової кислоти в концентрації 0,1 %.

На основі результатів проведених експериментів для подальших досліджень було обрано два композиційних склади лікувально-профілактичних сиропів.

Склад сиропу “Магнелонг”:

діючі речовини в 100 мл сиропу: магнію хлорид гексагідрат 1,0 г, гліцин 2,5 г, ГАМК 3,0 г;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат 0,15 г, кислота сорбінова 0,1 г, сахароза 64,0 г, сунична есенція 0,1 г, вода очищена до 100 мл.

Склад сиропу “Глютамаг”:

діючі речовини в 100 мл сиропу: магнію хлорид гексагідрат 1,0 г, глутамінова кислота 2,0 г, ГАМК 3,0 г, піридоксину гідрохлорид 0,025 г;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат 0,15 г, кислота сорбінова 0,1 г, сорбіт 40,0, гліцерин 5,0, пропіленгліколь 10,0, сунична есенція 0,1 г, вода очищена до 100 мл.

З метою здійснення контролю якості запропонованих сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” у процесі виготовлення та зберігання нами вивчено основні показники органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей, модифіковано методики якісного та кількісного визначення діючих і допоміжних речовин і проведено стандартизацію сиропів відповідно до вимог ДФУ (табл. 5).

*Таблиця 5*

**Основні показники якості стандартизованих сиропів**

**“Магнелонг” і “Глютамаг”**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Найменування показників та одиниці виміру | Сироп “Магнелонг” | Сироп “Глютамаг” |
| 1 | 2 | 3 |
| Зовнішній вигляд | Прозора густа однорідна рідина | Прозора густувата рідина, припустима опалесценція |
| Колір | Жовто-коричневий | Жовтий |
| Смак | Приємний солодкий | Кисло-солодкий |
| Запах | Суничний | Суничний |
| Об’єм вмісту контейнера, мл | Не менше 100 | Не менше 100 |
| рН | 5,02-5,04 | 3,96-3,98 |
| *Продовж. табл. 5* | | |
| 1 | 2 | 3 |
| Показник заломлення, n | 1,4482-1,4486 | 1,4234-1,4238 |
| Густина (ρ), г/см3 | 1,288-1,292 | 1,182-1,186 |
| В’язкість відносна (η відн.) | 2,586-2,590 | 2,442-2,446 |
| Масова частка цукру, % | 62,0-64,0 | – |
| Вміст магнію, г/100 мл | 0,108-0,132 | 0,108-0,132 |
| Вміст ГАМК, г/100 мл | 2,7-3,0 | 2,7-3,0 |
| Вміст гліцину, г/100 мл | 2,25-2,75 | – |
| Вміст ГК, г/100 мл | – | 1,8-2,2 |
| Вміст піридоксину, г/100 мл | – |  |
| Мікробіологічна чистота | 103 бактерій і  102 грибів у 1 г | 103 бактерій і  102 грибів у 1 г |

Як видно з даних табл. 5, органолептичні показники, об’єм вмісту контейнера, масова частка цукру, мікробіологічна чистота зразків сиропів відповідають вимогам ДФУ до лікарського засобу “Сиропи”. В’язкість сиропів у 5-6 разів вища за в’язкість водних розчинів діючих речовин, що дозволяє ефективніше маскувати неприємний смак магнію хлориду й амінокислот. Експериментальними дослідженнями встановлено, що оптимальним рН для сиропу “Магнелонг” є 5,02-5,04, а для сиропу “Глютамаг” 3,96-3,98. Сиропи з таким рН можна приймати перорально, оскільки вони не викликають подразнення шлунково-кишкового тракту. Значення показника заломлення і густини сиропу “Магнелонг” близькі до значень показника заломлення (1,451-1,454) і густини (1,301-1,313) стандартизованого цукрового сиропу. Концентрації діючих речовин перебувають у допустимих межах відхилення (± 10 %) для рідких лікарських засобів, виготовлених масо-об’ємним методом.

У процесі розробки оптимальної технології нами обґрунтовано спосіб і порядок введення діючих та допоміжних речовин до сиропу, час кип’ятіння для часткового інвертування цукру, режим перемішування. Результати експериментальних досліджень дозволили обґрунтувати метод виготовлення магнієвмісних сиропів та запропонувати технологічну схему виробництва (рис. 1). Згідно з вимогами настанови 42-01-2003 (Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація.), на технологічній схемі показано стадії технологічного процесу, точки відповідного контролю в процесі виробництва і його критичні стадії.

Алгоритм технологічного процесу передбачає попереднє кип’ятіння води очищеної протягом 30 хв для зменшення її мікробіологічного забруднення. Потім у реактор з кип’яченою водою вносили сахарозу (сорбіт), лимонну і сорбінову кислоти та перемішували до повного розчинення компонентів. У разі приготування сиропу “Глютамаг” до утвореного розчину додавали необхідну кількість гліцерину з ПГ. Утворений розчин кип’ятили протягом 10-15 хв і ретельно перемішували, контролюючи зовнішній вигляд, показник заломлення і в’язкість, для попередження процесів карамелізації та інверсії. При цьому допустима часткова інверсія цукру (10-20 %), продукти якої є додатковими стабілізаторами сиропу. Процес карамелізації недопустимий, оскільки змінюється зовнішній вигляд, погіршуються

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Вихідна сировина, проміжна продукція*  *та матеріали* | | **Виготовлення сиропу** |  | *Контроль у процесі виробництва* |
|  | | | | |
| Цукор, сорбітол, ПГ, гліцерин, кислота лимонна моногідрат, кислота сорбінова |  | **Стадія 1.**  Приготування основи сиропу  Реактор, мірник, терези |  | Температурний режим, повнота розчинення речовин, робота якірної мішалки |
|  | | | | |
| Магнію хлорид, піридоксину гідрохлорид, ГАМК, гліцин, ГК |  | **Стадія 2.**  Введення діючих речовин до основи сиропу  Реактор, мірник, терези |  | Температурний режим, повнота розчинення речовин, робота якірної мішалки |
|  | | | | |
| Сунична есенція |  | **Стадія 3.**  Охолодження  Введення суничної есенції  Реактор, мірник |  | Температурний режим, повнота розчинення речовин у сиропі |
|  | | | | |
|  | | **Стадія 4.**  Фільтрування  Фільтр |  | Прозорість сиропу – візуально. Контроль органолептичних і фізико-технологічних параметрів проміжної продукції: кількісний аналіз діючих речовин |
|  | | | | |
|  | | **Пакування сиропу** |  | |
|  | | | | |
| Простерилізовані контейнери, корки, кришки  Нерозфасований сироп зі стадії 4 |  | **Стадія 5.**  Фасування сиропу в контейнери  Фасувальна машина |  | Точність дозування, продуктивність автомата |
|  | | | | |
|  | | **Стадія 6.**  Етикетування і маркування контейнерів із сиропом  Етикетувальна машина |  | Правильність маркування і наклеювання етикетки (номер серії, термін придатності) |
|  | | | | |
| Контейнери із сиропом, листки-вкладиші, картонні пачки |  | **Стадія 7.**  Пакування контейнерів у пачки |  | Комплектність, правильність надрукування (номер серії, термін придатності) |
|  | | | | |
| Пачки з контейнерами, картонні коробки |  | **Стадія 8.**  Пакування пачок у коробки |  | Кількість пачок у коробці, відповідність вмісту коробки змісту етикетки |
|  | | | | |
|  | | Готова продукція |  | Контроль готової продукції за всіма сертифікованими параметрами |

Рис. 1. Технологічна схема виробництва сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг”.

смак, фізико-хімічні, фармако-технологічні властивості, що може негативно впливати на процес всмоктування засобу і його токсикологічні характеристики . В подальшому додавали кристалічний магнію хлорид і порошок піридоксину гідрохлориду і перемішували до повного їх розчинення. Утворений розчин кип’ятили ще 5-10 хв, постійно помішуючи. В зв’язку з термолабільністю амінокислот розчин охолоджували до 50-60 0С, вносили рецептурну кількість ГАМК, гліцину або ГК і перемішували до розчинення. Для введення леткої суничної есенції сиропи охолоджували до 40 0С і при постійному перемішуванні вводили її впродовж 10-15 хв, тим самим досягаючи рівномірного розподілу інгредієнтів. По закінченні фільтрування зразки готового сиропу контролювали за всіма сертифікованими параметрами (див. табл. 5). Після одержання позитивних результатів аналізу сироп фасували.

**Розділ 4.** **Визначення біофармацевтичних і біологічних параметрів та дослідження стабільності сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг”.** Мікробіологічні дослідження сиропів полягали у вивченні антимікробної активності консервантів (кислоти сорбінової, ніпагіну та їх суміші) й мікробіологічної чистоти сиропів з 0,1 % вмістом СК упродовж 27 місяців збереження. Ці консерванти є класичними та найбільш поширеними і, відповідно до наказу МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р., дозволені для застосування у фармацевтичній технології. СК можна застосовувати при виготовленні дитячих лікарських форм. Тому необхідно було провести відповідні дослідження з впливу різних концентрацій СК, ніпагіну та їх суміші (1:2) на затримку росту тест-штамів мікроорганізмів.

Вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків проводили методом дифузії в агар у модифікації “колодязів”. Встановлено, що 0,05 % вміст сорбінової кислоти не проявляє достатньої антимікробної активності в сиропах (діаметр зони затримки росту досліджуваних тест-штамів складав <9-11 мм). Ніпагін у концентрації 0,05 % майже не впливає на затримку росту Candida albicans (діаметр зони затримки росту становив <10 мм). Поєднання 0,05 % ніпагіну і 0,1 % сорбінової кислоти сприяло деякому підвищенню протимікробної активності сиропів по відносно тест-штамів E. сoli, S. aureus та B. аnthracoides, проте використання ніпагіну може стати перешкодою для застосування засобів у педіатричній практиці. Оскільки суттєвої відмінності в діаметрах зони затримки росту мікроорганізмів сорбіновою кислотою у концентраціях 0,1 і 0,15 % не виявлено, то доцільно застосувати 0,1 % вміст сорбінової кислоти з метою забезпечення протимікробної стабільності сиропів при зберіганні протягом 2-х років.

Необхідною умовою для технологічних розробок лікарських форм для ентерального застосування є забезпечення мінімальної мікробної забрудненості. Випробування композиційних засобів “Магнелонг” і “Глютамаг” на мікробіологічну чистоту проводили за методикою ДФУ. Результати досліджень мікробіологічної чистоти опрацьованих засобів представлено у табл. 6.

*Таблиця 6*

**Результати досліджень мікробіологічної чистоти композиційних препаратів**

**“Магнелонг” і “Глютамаг”**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат (термін зберігання) | Загальна кількість мікроорганізмів КУО/1 г препарату | | Наявність бактерій родин | | |
| бактерій | грибів | Enterobacte-riaceae | S. aureus | P. aeruginosa |
| Глютамаг  0 міс.  6 міс.  12 міс.  24 міс.  27 міс. | до 20  до 20  до 20  до 20  до 20 | до 10  до 10  до 10  до 20  до 20 | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні |
| Магнелонг  0 міс.  6 міс.  12 міс.  24 міс.  27 міс. | до 20  до 20  до 20  до 30  до 30 | до 20  до 20  до 20  до 20  до 20 | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні | відсутні  відсутні  відсутні  відсутні  відсутні |

Результати досліджень вказують на те, що композиційні препарати “Магнелонг” і “Глютамаг” за всіма мікробіологічними показниками відповідають вимогам ДФУ (категорія 3, А. “Готові лікарські засоби для орального застосування і ректального введення”).

Для дослідження стабільності композиційних сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” у процесі зберігання, а також визначення терміну придатності різні серії засобу закладали на зберігання у флаконах з темного скла (фотолабільність піридоксину гідрохлориду) при двох температурних режимах (25±2) 0С і (5±3) 0С. Відразу після виготовлення, а також через 6, 12, 18, 24 і 27 місяців зберігання сиропи піддавали всебічному фізико-хімічному, фармако-технологічному контролю і визначенню їх відповідності вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти. Експериментальні дані свідчать про те, що якість сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” залишається стабільною з урахуванням усіх досліджуваних факторів протягом 2-х років при зберіганні в заданому температурному режимі.

Проведення доклінічних випробувань передбачало вивчення основних фармакокінетичних показників опрацьованих сиропів, дослідження нешкідливості на модельних патологіях і підтвердження специфічної активності лікарських засобів.

Фармакокінетичні параметри іонів магнію встановлено на основі експериментального визначення залежності їх концентрації магнію в сироватці крові через певні проміжки часу після перорального введення лікарських композицій піддослідним тваринам і наведено в табл. 7.

*Таблиця 7*

**Фармакокінетичні показники магнію в сиропах “Магнелонг” і “Глютамаг”**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Параметри, позначення, розмірність | Сироп “Магнелонг” | Сироп “Глютамаг” |
| Константа швидкості всмоктування, Ка, хв-1 | 0,0537 | 0,1509 |
| Константа швидкості елімінації, Кел, хв-1 | 0,0042 | 0,0042 |
| Період напіврозподілу в α-фазі, t0,5α, хв | 31,7890 | 24,8387 |
| Період напіввиведення у β-фазі, t0,5β, хв | 315,0 | 577,5 |
| Константа швидкості перерозподілу речовини з крові до тканин, К12, хв-1 | 0,0083 | 0,0169 |
| Константа швидкості перерозподілу речовини з тканин до крові, К21, хв-1 | 0,0115 | 0,0080 |
| Об’єм розподілу загальний, Vd, мл/кг | 111,2905 | 39,6044 |
| Об’єм розподілу стаціонарний, Vss, мл/кг | 191,6132 | 123,2687 |
| Загальний (плазматичний) кліренс, Cl, мл/хв∙кг | 0,2702 | 0,1786 |
| Максимальний рівень концентрації, мг/мл | 0,0525 | 0,0457 |
| Час досягнення макс. рівня концентрації, tmax, хв | 40 | 35 |
| Середній час перебування в організмі препарату, MRT, хв | 238 | 238 |
| Площа під фармакокінетичною кривою, АUСо–∞, мг∙хв/мл | 22,1187 | 33,4528 |
| Коефіцієнт детермінації між вихідною і розрахованою концентраціями, r2 | 0,9878 | 0,9951 |

Експериментальні дані свідчать про те, що додаткове навантаження живого організму магнієм викликає зміни його рівня в сироватці крові тварини. Після ентерального введення сиропів уже через 10-12 хв спостерігається зростання концентрації магнію в крові як відповідь на надходження цього іона з лікарським засобом. Після введення сиропу “Магнелонг” максимум концентрації магнію в крові відмічають уже на 40 хв (0,0525 мг/мл), а при введенні сиропу “Глютамаг” – на 35 хв (0,0457 мг/мл). Рівномірне зниження концентрації іона магнію відбувається внаслідок посиленої екскреції досліджуваного іона із сечею, про що свідчать значення показника загального кліренсу, константи швидкості елімінації, середнього часу перебування в організмі. Встановлено, що приблизно через 9 год після одноразового введення досліджуваних магнієвмісних засобів у крові тварин знову відмічають початково визначений рівень магнію – (0,0331±0,0005) мг/мл.

Іони магнію із сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” досить швидко всмоктуються в організмі при ентеральному введенні. Швидкість всмоктування для сиропу “Глютамаг” (0,1509 хв-1) майже у 3 рази більше у порівнянні із такою для сиропу “Магнелонг” (0,0537 хв-1).

Опрацьовані композиції характеризуються оптимальними показниками перерозподілу магнію між центральною камерою (кров’ю) і тканинами після ентерального введення. Збільшення константи швидкості перерозподілу речовини з тканин до крові для сиропу “Магнелонг” в 1,4 раза порівняно із сиропом “Глютамаг” зумовлене впливом природи допоміжних речовин (коригентів смаку) в складі сиропу. Величини уявного і стаціонарного об’єму розподілу показують, що активна речовина в сиропі “Глютамаг” рівномірніше розподіляється у міжклітинній та внутрішньоклітинній рідинах організму порівняно із сиропом “Магнелонг”. Рівні максимальної концентрації іонів магнію в крові піддослідних тварин після введення сиропів відрізняються незначно, проте для сиропу “Магнелонг” ця концентрація досягається на 5 хв швидше, ніж для сиропу “Глютамаг”. Середній час перебування сиропів в організмі є однаковим (MRT=238 хв) з певною відмінністю у ступені розподілення.

Вивчення гострої та хронічної токсичності сиропів при внутрішньошлунковому введенні дозволяє віднести їх, за загальноприйнятою класифікацією токсичності, до IV класу – нетоксичні засоби.

Проведені фармакологічні дослідження сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” підтвердили їх позитивний вплив на інтегративні функції головного мозку (пам’ять, поведінка, активність). За допомогою аналізу умовної реакції пасивного уникнення і тесту “відкрите поле” встановлено істотне зниження горизонтальної рухової активності піддослідних тварин – на 50-60 %, вертикальної рухової активності на 72,2 %, зменшення кількості обстежених “помилкових” нірок до 83,1 % і тривалості грумінга на 60-65 %. Отримані результати дають можливість характеризувати композиційні засоби “Глютамаг” і “Магнелонг” як такі, що проявляють виражену комплексну дію на поведінку і пам’ять. Проведені доклінічні дослідження дозволяють рекомендувати сиропи для клінічних випробувань з метою профілактики і лікування порушень когнітивного дефіциту.

**висновки**

1. Науково обґрунтовано склад, технологію, проведено фармако-технологічні, мікробіологічні й біологічні дослідження, визначено фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості нових комплексних лікарських засобів з солями магнію та амінокислотами для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей і встановлено термін їх придатності.
2. На підставі проведеного аналізу даних про існуючі ноотропні засоби у формі сиропу та їх цінову політику на національному фармацевтичному ринку показано необхідність їх створення, оскільки лише 1 % лікарських засобів у формі сиропу покращують метаболічні процеси в головному мозку. Вітчизняним фірмам належать тільки 38 % лікарських сиропів різних фармакологічних груп. Коефіцієнт ліквідності препаратів іноземного виробництва (0,27) вищий за такий для вітчизняних засобів (0,17).
3. На основі проведеного комплексу фізико-хімічних, технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень науково обґрунтовано оптимальний склад сиропів. Склад сиропу “Магнелонг”: діючі речовини в 100 мл сиропу: магнію хлорид гексагідрат 1,0 г, гліцин 2,5 г, гамма-аміномасляна кислота 3,0 г; допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат 0,15 г, кислота сорбінова 0,1 г, сахароза 64,0 г, сунична есенція 0,1 г, вода очищена до 100 мл. Склад сиропу “Глютамаг”: діючі речовини в 100 мл сиропу: магнію хлорид гексагідрат 1,0 г, глутамінова кислота 2,0 г, гамма-аміномасляна кислота 3,0 г, піридоксин гідрохлорид 0,025 г; допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат 0,15 г, кислота сорбінова 0,1 г, сорбіт 40,0, гліцерин 5,0, пропіленгліколь 10,0, сунична есенція 0,1 г, вода очищена до 100 мл.
4. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологічну схему виготовлення сиропів, що дозволяє проводити виробництво стандартизованих лікарських засобів з контрольованими властивостями. Особливість технології полягає в дотриманні режиму кип’ятіння сиропу, постійному перемішуванні, контролі зовнішнього вигляду й основних фізико-хімічних показників (показника заломлення, в’язкості тощо) для запобігання процесам інверсії та карамелізації.
5. Визначено органолептичні, фізико-хімічні, технологічні, фармако-технологічні та мікробіологічні показники якості композиційних засобів. Запропоновано методики ідентифікації магнію хлориду гексагідрату, гліцину, глутамінової кислоти, гамма-аміномасляної кислоти, піридоксину гідрохлориду, лимонної та сорбінової кислоти, сахарози, сорбіту, пропіленгліколю і гліцерину в сиропах. Розроблено методики кількісного визначення діючих речовин, що дають можливість здійснювати об’єктивний контроль якості запропонованих лікарських сиропів у процесі виготовлення та зберігання.
6. Експериментально обґрунтовано доцільність введення до складу композиційних сиропів як консерванту 0,1 % сорбінової кислоти, що дозволяє зберігати сиропи протягом 27 місяців (термін спостереження) при двох температурних режимах (25±2) 0С і (5±3) 0С. Результати мікробіологічних досліджень свідчать про те, що композиційні препарати “Магнелонг” і “Глютамаг” за показниками мікробіологічної чистоти відповідають вимогам ДФУ (наявність не більше 103 бактерій і не більше 102 грибів, а також відсутність бактерій родин Enterobacterіaceae, Staphylococcus aureus і Pseudomonas aeruginosa).
7. Побудовано адекватні фармакокінетичні моделі й розраховано основні фармакокінетичні показники іонів магнію (константи швидкості всмоктування та елімінації, об’єму розподілу, загального кліренсу тощо) після ентерального введення опрацьованих лікарських композицій піддослідним тваринам. Виведені рівняння фармакокінетики іонів магнію для двокамерної моделі дозволяють характеризувати кінетику іонів магнію в крові через будь-який проміжок часу після введення лікарського засобу.
8. У ході доклінічного дослідження сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг” встановлено їх позитивний вплив на фізичний і психічний розвиток лабораторних тварин, виявлено виражену комплексну дію на інтеграційні функції головного мозку, зокрема, на поведінку і пам’ять (істотне зниження горизонтальної рухової активності на 50-60 %, вертикальної рухової активності на 72,2 %, зменшення кількості обстежених “помилкових” нірок до 83,1 % і тривалості грумінга на 60-65 %). Встановлено, що композиційні сиропи є нешкідливими при пероральному застосуванні.
9. На основі проведених досліджень розроблено і затверджено проект нормативної документації ТУ У 15.9-02010741-056:2006 на функціональний харчовий продукт “Сироп Глуталонг (Глютамаг)”, технологію якого апробовано у промислових умовах і впроваджено в навчальний процес ряду вищих навчальних закладів України ІІІ-ІV рівнів акредитації.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гетало О. В. Розробка сиропу з магнію хлоридом і вітаміном В6 / О. В. Гетало, О. О. Ціхоцька, О. О. Салій // Вісник фармації. – 2005. – № 3 (43). – С. 59-61. (Дисертант брала безпосередню участь в аналізі експериментальних досліджень та обробці отриманих даних, підготувала статтю до друку).
2. Павленко О. А. Аналітичні характеристики електродів селективних до катіонних комплексів гліцину з іонами барію / О. А. Павленко, О. О. Ціхоцька, В. І. Ткач // Фармац. журн. – 2008. – № 5. – С. 77-82. (Дисертант брала безпосередню участь у проведенні досліджень та обробці отриманих даних, підготувала матеріал до друку).
3. Панасюк Н. В. Іонометрія органічного катіону піридоксину гідрохлориду у лікарських засобах / Н. В. Панасюк, О. О. Ціхоцька, В. І. Ткач // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 2 (47). – С. 113-116. (Дисертант брала безпосередню участь у проведенні досліджень та обробці отриманих даних, підготувала матеріал до друку).
4. Ціхоцька О. О. Визначення специфічної фармакологічної активності композиційних засобів “Магнелонг” і “Глютамаг” / О. О. Ціхоцька, О. Л. Дроздов, Р. С. Коритнюк // Вісник фармації. – 2008. – № 3 (55). – С. 69-72. (Дисертант брала безпосередню участь у проведенні досліджень та обробці отриманих даних, підготувала матеріал до друку).
5. Ціхоцька О. О. Визначення фармакокінетичних показників сиропів з ноотропною дією / О. О. Ціхоцька // Актуальні питання фармацевтичної та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2008. – Вип. ХХІ, Т. 2. – С. 187-193.
6. Ціхоцька О. О. До питання створення пероральних магнієвмісних лікарських засобів / О. О. Ціхоцька, В. О. Головкін, Р. С. Коритнюк // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2007. – Вип. 16. – Кн.1. – С. 669-673. (Дисертант самостійно виконала експериментальне дослідження, підготувала матеріал до друку).
7. Ціхоцька О. О. Лікарський сироп з магнію хлоридом і амінокислотами / О. О. Ціхоцька, С. В. Горбачова, І. А. Бірюк // Актуальні питання фармацевтичної та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2006. – Вип. ХV, Т. 2. – С. 267-270. (Дисертант самостійно виконала експериментальні дослідження, статистично обробила і описала отримані дані, підготувала матеріали до друку).
8. Ціхоцька О. О. Мікробіологічні дослідження ноотропних сиропів з солями магнію і амінокислотами / О. О. Ціхоцька, Р. С. Коритнюк, В. В. Шманько // Запорож. мед. журн. – 2008. – № 5 (50). – С. 148-150. (Дисертант брала безпосередню участь у проведенні досліджень та обробці отриманих даних, підготувала матеріал до друку).
9. Ціхоцька О. О. Моніторинг вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських ноотропних препаратів / О. О. Ціхоцька // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2007. – Вип. ХIX, Т. 2. – С. 385-391.
10. Пат. 14746А Україна, МПК А61К 9/00, А61К 31/00, А61К 33/14. Дитячий лікарський засіб “Магнелонг” у формі сиропу або гранул для корекції порушень когнітивних функцій та лікування тетаноїдного синдрому / О. О. Ціхоцька, В. О. Головкін, І. Ф. Бєленічев. – заявл. 26.12.05 ; опубл. 15.05.06, Бюл. № 5. (Дисертант самостійно здійснила патентний пошук, розробила склад композиційного розчину, підготувала формулу винаходу).
11. Пат. 15240А Україна, МПК А61К 9/00. Дитячий лікарський засіб “Глютамаг” / О. О. Ціхоцька, В. О. Головкін, І. Ф. Бєленічев, С. В. Горбачова, С. В. Павлов. – заявл. 29.12.05; опубл. 15.06.06, Бюл. № 6. (Дисертант самостійно здійснила патентний пошук, розробила склад, підготувала формулу винаходу, опис до патенту).
12. Цихотская Е. А. Особенности стандартизации активнодействующих веществ в детском лекарственном сиропе “Магнелонг” / Е. А. Цихотская, С. А. Васюк, И. А. Бирюк // Новая технологическая платформа биомедицинских исследований (биология, здравоохранение, фармация) : науч.-практ. конф., 16-17 окт. 2006 г. : материалы конф. – Ростов н/Д., 2006. – С. 102. (Дисертант брала безпосередню участь у проведенні досліджень та обробці отриманих даних, підготувала матеріал до друку).
13. Ціхоцька О. О. Розробка складу і технології дитячого лікарського сиропу з когнітивною дією / О. О. Ціхоцька // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : I Міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2006. – С. 75.
14. Ціхоцька О. О. Шляхи опрацювання нового лікарського засобу нейропротективної дії на безцукровій основі / О. О. Ціхоцька // Створення, виробництво, стандартизація та фармакоекономічні дослідження нових лікарських засобів та біологічно активних добавок : ІІ Міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 жовт. 2006 р. : тези доп. – Х., 2006. – С. 164-165.
15. Tsikhotska O. Development of composition and technology of infant’s medical syrup with cognitive effect / O. Tsikhotska // MedEspera 2006 : 1st International Medical Students and Young Doctors Congress, 18-20 May, 2006 :Medical courier. – Chisinau, Republic of Moldova, 2006. – P. 119.

**Покотило О. О. Розробка та дослідження лікувально-профілактичних засобів з амінокислотами і солями магнію для регулювання метаболічних процесів ЦНС у дітей – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків та організація фармацевтичної справи. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена розробці складу, обґрунтуванню послідовності технологічних стадій і дослідженню властивостей лікарських сиропів, до складу яких входять нейротропні амінокислоти (гліцин, γ-аміномасляна кислота, глутамінова кислота), вітамін В6 і магнію хлорид. Проведено комплекс фізико-хімічних, технологічних, фармако-технологічних та мікробіологічних досліджень з метою вибору допоміжних речовин, визначення смакових властивостей лікарських засобів на цукровій і безцукровій основі. Теоретично та експериментально обґрунтовано технологічну схему виготовлення та особливості технологічного процесу сиропів “Магнелонг” і “Глютамаг”. Запропоновано основні показники якості сиропів і методики їх визначення. Обґрунтовано умови зберігання (25±2) 0С і (5±3) 0С та термін придатності (27 місяців) опрацьованих сиропів. Встановлено основні фармакокінетичні показники, що характеризують розподіл іонів магнію в організмі. Результати дослідження токсичності композиційних сиропів дозволяють віднести їх до нетоксичних засобів. У ході біологічних досліджень сиропів встановлено їх позитивний вплив на фізичний і психічний розвиток лабораторних тварин.

**Ключові слова:** сироп, магнію хлорид гексагідрат, γ-аміномасляна кислота, гліцин, глутамінова кислота, піридоксину гідрохлорид, технологія, фармакокінетика, доклінічні дослідження.

**Покотило Е.А. Разработка и исследование лечебно-профилактических средств с аминокислотами и солями магния для регулирования метаболических процессов ЦНС у детей – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2009.

Диссертация посвящена разработке состава, обоснованию последовательности технологических стадий и исследованию свойств лекарственных сиропов, в состав которых входят нейротропные аминокислоты (глицин, гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота), пиридоксина гидрохлорид и магния хлорид. Проведен маркетинговый анализ ноотропных препаратов в форме сиропа на национальном фармацевтическом рынке. Установлено, что только 1 % от всего объема предложенного ассортимента лекарственных сиропов занимают препараты, улучшающие метаболические процессы в головном мозге. Необходимо отметить, что отечественным производителям принадлежит выпуск лишь 38 % сиропов различных фармакологических групп. Несмотря на высокую ценовую категорию, коэффициент ликвидности импортных препаратов (0,27) выше по сравнению с отечественными (0,17).

Для обеспечения фармакотерапевтического эффекта был проведен подбор действующих веществ и их концентраций согласно норм физиологических потребностей организма в ионах магния, витамине В6 и терапевтических доз глицина, гамма-аминомасляная кислота, глутаминовой кислоты.

На основании проведенного комплекса физико-химических, технологических, фармако-технологических и микробиологических исследований научно обоснован выбор вспомогательных веществ – консерванта (кислоты сорбиновой), корригентов вкуса (сахарозы, сорбита, кислоты лимонной моногидрата) и корригента запаха (клубничная эссенция) для разработанных сиропов “Магнелонг” и “Глютамаг”. Путем составления вкусовых карт и формул вкуса определены рациональный состав и концентрации подслащивающих веществ для безсахарного сиропа “Глютамаг” – 40 % сорбита, 5 % глицерина, 10 % пропиленгликоля. На основании органолептических исследований были подобраны оптимальные концентрации корригентов вкуса (0,15 % кислоты лимонной моногидрата) и запаха (0,1 % клубничной эссенции). В результате микробиологических исследований выбрана оптимальная концентрация кислоты сорбиновой в сиропах (0,1 %).

Теоретически и экспериментально обоснована технологическая схема приготовления сиропов. Обозначены критические стадии и критические точки контроля производства. Предложены способ и порядок введения действующих и вспомогательных веществ, время кипения, режим перемешивания, контроль основных физико-химических показателей во избежание карамелизации и инверсии сахара. Частичная (10-20 %) инверсия сахара допустима, поскольку продукты инвертирования могут служить дополнительными стабилизаторами в сиропах.

Для оценки показателей качества разработанных сиропов изучены их органолептические, физико-химические, технологические, фармако-технологические и микробиологические свойства. Предложены фармакопейные методики идентификации действующих и вспомогательных веществ. Разработаны и модифицированы методики количественного определения магния хлорида (метод комплексонометрии), пиридоксина гидрохлорида и аминокислот (метод потенциометрии) в модельных образцах сиропов.

Экспериментально доказана стабильность сиропов “Магнелонг” и “Глютамаг” во флаконах из темного стекла (учитывая фотолабильность пиридоксина гидрохлорида) на протяжении 27 месяцев при двух температурных режимах (25±2) 0С и (5±3) 0С.

Построены фармакокинетические модели и рассчитаны основные фармакокинетические показатели ионов магния (константы скорости всасывания и элиминации, объем распределения, общий клиренс и др) после энтерального введения разработанных лекарственных композиций. Результаты фармакокинетических исследований подтверждают оптимальную биодоступность разработанных сиропов. Экспериментально доказано, что композиционные средства являются нетоксичными при пероральном приеме в установленной дозировке.

Проведенные исследования специфической фармакологической активности сиропов (методика условной реакции пассивного избегания и тест “открытое поле”) подтверждают их положительное влияние на интегративные функции головного мозга, в частности, на поведение и процессы памяти.

Получены два декларационных патента на полезную модель на состав и способ приготовления сиропов для профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций.

На основании проведенных исследований разработан и утвержден проект нормативной документации ТУ У 15.9-02010741-056:2006 на функциональный пищевой продукт “Сироп Глуталонг (Глютамаг)”, технология которого апробирована в промышленных условиях и включена в учебный процесс высших учебных заведений Украины.

**Ключевые слова:** сироп, магния хлорид гексагидрат, γ-аминомасляная кислота, глицин, глутаминовая кислота, пиридоксина гидрохлорид, технология, фармакокинетика, доклинические исследования.

**Pokotylo O.O. Development of composition and research of medicines with amino acids and magnesium salts for metabolism regulation of CNS in children. – A manuscript.**

Dissertation for scientific degree of the Candidate of Pharmaceutical Sciences in speciality 15.00.01 – Technology of Medicines and Organization of Pharmaceutical Business. – National Medical Academy of Postgraduate Education by P. L. Shupyk, Ministry of Health of Ukraine, Kiev, 2009.

Dissertation is devoted to the development of composition, substantiation of sequence of technological process and research of properties of medical syrups with neurotropic amino acids (glycine, GABA, glutamic acid), vitamin В6 and chloride of magnesium. The complex physicochemical, technological, pharmaco-technological and microbiological research is conducted for the investigation of auxiliary substance and taste properties of medications with sugary base and without it. The technological chart of preparing and the feature of technological process (observance of the mode of boiling, interfusion, control) of the syrups “Magnelong” and “Glutamag” is proved in theory and experimentally. The basic indexes of syrups quality and method of their determination are offered. The storage conditions (25±2) 0С і (5±3) 0С and shelf life of the syrups (27 months) had been proved. Main pharmacokinetic indexes of magnesium ions distribution in the organism were determined. The results of investigation of compositing syrups’ toxicity allow attribute them to harmlessness agents. In the course of biological researches of syrups positive influence on physical and psychical development of laboratory animals were set.

**Key words:** syrup, magnesium of chloride-six-water, γ-aminobutyric acid, glycine, glutamic acid, pyridoxine hydrochloride, technology, pharmacokinetics, preclinical researches.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>