



УДК 615.2

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11194>**МЕГЛЮМІН ТА ЙОГО СОЛІ: ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ У ФАРМАЦІЇ****Т. А. Пальчевська<sup>1</sup>, О. О. Салій<sup>1</sup>, О. П. Баула<sup>1</sup>, К. В. Пальчевський<sup>2</sup>***Київський національний університет технологій та дизайну<sup>1</sup>**Національна академія Служби безпеки України, Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації кадрів Служби безпеки України<sup>2</sup>**palchevska\_knutd@ukr.net*

## ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:  
12.05.2020Після доопрацювання / Revised:  
04.06.2020Прийнято до друку / Accepted:  
09.06.2020**Ключові слова:**меглюмінвмісні лікарські засоби;  
біофармацевтичні фактори;  
розчинність;  
біодоступність.

## АНОТАЦІЯ

**Мета роботи.** Провести аналіз даних щодо фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей меглюміну (МГА), узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення при розробці лікарських засобів із заданими фармако-технологічними параметрами.**Матеріали і методи.** Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.**Результати й обговорення.** Проведено аналіз і узагальнення даних літератури щодо фізико-хімічних, біофармацевтичних властивостей МГА та його солей.

Завдяки характерним особливостям молекулярної структури – наявності 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.

**Висновки.** 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.

**Вступ.** Тривалий час при виробництві лікарських засобів основна увага фахівців була зосереджена на вивченні фізико-хімічних властивостей та синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які мають забезпечувати необхідну фармако-терапевтичну ефективність у складі готових лікарських засобів (ЛЗ). Допоміжні речовини (ДР), які є невід'ємною складовою готових ЛЗ, традиційно розглядалися як індиферентні речовини у фармакологічному та хімічному плані, вони не повинні були змінювати біологічну дію та локалізацію дії АФІ [1]. За сучасними підходами ДР – не завжди інертні речовини, вони можуть змінювати фізико-хімічні властивості АФІ, впливати на терапевтичну ефективність лікарських засобів через взаємодію з діючими речовинами або з іншими ДР, внаслідок чого підвищується ефективність та знижується токсичність/побічна дія [2]. Вибір ДР і їхньої концентрації, впливають на функціональні властивості ЛЗ (стабільність, біодоступність) й технологічні аспекти виробництва, тому мають бути обґрунтовані при фармацевтичній розробці [3]. Часто ДР використовуються як АФІ, наприклад, гліцерин, димексид, колаген, меглюмін, бензалконію хлорид та інші. ДР не тільки визначають технологію та забезпечують належну якість ЛЗ як фізико-хімічної системи, але й виступають як її носії та регулятори біологічної активності. Таким чином ДР здатні змінювати характер і силу терапевтичної ефективності АФІ та лікарського засобу в цілому [4].

Пошук нових ЛЗ привів до застосування кандидатів в АФІ з більшою ліпофільністю, високою молекулярною масою та низькою розчинністю у воді. І для моделювання їхньої активності наукову перспективу має МГА – органічна основа, яка використовується як регулюючий рН та солюбілізуючий засіб. Специфічною рисою МГА є здатність утворювати водорозчинні комплекси зі значною кількістю нерозчинних або мало розчинних АФІ [5], завдяки чому широке медичне застосування має ряд ЛЗ, що містять водорозчинні солі з МГА. Завдяки різноплановим функціональним можливостям меглюміну, його введено до складу розчинів рентгеноконтрастних речовин, нестероїдних протизапальних засобів, які впливають на метаболічні процеси тощо.

**Мета роботи.** Провести аналіз даних щодо фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей ме-

глюміну (МГА), узагальнити та систематизувати дані щодо його функціонального призначення при розробці лікарських засобів із заданими фармако-технологічними параметрами.

**Матеріали і методи.** Використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, аналізу, порівняння та узагальнення.

**Результати й обговорення.** 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 [5]. За хімічною природою МГА є похідним багатоманного аміноспирту, який належить до класу глюкозамінів, що утворюються шляхом відновлення глюкозиламіну або оксиму глюкози. N-алкільовані глюкоаміни одержують з D-глюкози та відповідних алкіламінів. В промисловості МГА отримують відновним амінуванням глюкози в присутності різних каталізаторів. Удосконалення процесу синтезу високоочищеного МГА можливо на стадіях амінування та/або каталітичного відновлення [6]. Структурна формула меглюміну наведена на рисунку.

В 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) [7]. МГА описаний у провідних фармакопеях світу PhEur, USP, JP [1], які висувають відповідні вимоги щодо якості цієї субстанції, призначеної для виробництва лікарських засобів. За фізико-хімічними 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 [1, 8].

Метиламінна група в молекулі МГА надає даній речовині властивості органічної основи ( $pK_b = 9,5$  при  $20^\circ\text{C}$ ,  $T_m = 128-132^\circ\text{C}$ , 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 внут-

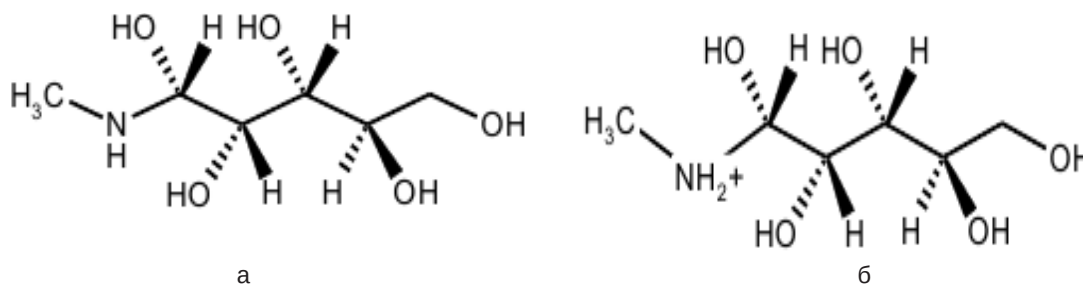


Рис. Структурна формула меглюміну в молекулярній (а) та катіонній (б) формах.

рішньо- і міжмолекулярні водневі зв'язки між гідроксильними групами і вторинним нітрогеном зумовлюють його високу солюбілізуючу активність і розчинність у більшості органічних розчинників [9].

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 беззаспокійливих, 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 [9].

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, беззаспокійливих, антимикробних, 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 (Тріомбраст, Урографін і Тразограф), а також ЛЗ гадолініума [10,11].

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 триметамолом 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 [12].

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

Так, сіль меглюміну з акридиноцтовою кислотою – метилглюмін акридонацетат (МА) є АФІ лікарського засобу циклоферон, який є імуномодулятором при лікуванні інфекційних захворювань [13]. Діючою речовиною циклоферону є не розчинна у воді акридо-

ноцтова кислота (АОК), що має протівірусні властивості. Парентеральне введення АОК у вигляді натрієвої солі було неможливе через високе значення рН (10,5-11,0), а при спробах зменшити значення рН розчини цієї кислоти ставали нестабільними. Використання МГА замість натрію гідроксиду дозволило перевести АОК у водорозчинну солеподібну сполуку, стабілізувати розчини з одночасним зменшенням рН до 7,0-8,0. При вивченні клітинних та молекулярних процесів, які відбуваються під впливом водорозчинної йонної меглюмінвмісної солі, було встановлено, що МА індукує апоптоз у реакції внутрішньоклітинного самовведення людини через мітохондріальний шлях; МА, завдяки глибокому проникненню, проявляє ефективні локальні дії: в ядерній оболонці, всередині ядра і дифузійно в перинуклеарній цитоплазмі [14].

Пошук засобів для корекції метаболічних процесів відкрив можливість застосування альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК), яка виконує функцію кофермента в реакціях окиснювального фосфорилування піровиноградної кислоти та альфа-кетокислот. Застосування ЛЗ на основі альфа-ліпоєвої кислоти сприяє відновленню стимуляції антирадикального ланцюга антиоксидантної системи. АЛК є гідрофобною речовиною. Проведені порівняльні дослідження розчинних комплексів, утворених альфа-ліпоєвою кислотою з такими ДР, як МГА, триметамол та етилендіамін, показали, що меглюмін та триметамолові солі нетоксичні та не спричиняють побічних реакцій на відміну від солей з етилендіаміном [15]. У технології виробництва ін'єкційної форми ЛЗ на основі альфа-ліпоєвої кислоти, таких як діаліпон і тіогама, для підвищення розчинності, а також в якості стабілізуючого агента було використано МГА. Встановлено, що при взаємодії катіонної форми аміноспирту з АЛК утворюється водорозчинна меглюмінна сіль альфа-ліпоєвої кислоти, тобто МГА модифікує діючу речовину і забезпечує таку форму її існування, яка є і стійкою, і діючою [16].

Мелоксикам (МЛК) є гідрофобною субстанцією й активним фармацевтичним інгредієнтом багатьох нестероїдних протизапальних засобів класу оксикамів. В літературі є дані щодо застосування розчинів натрієвої, амонієвої, меглюмінної та інших солей мелоксикаму для виготовлення ін'єкційних розчинів [17]. Для створення парентеральних нестероїдних протизапальних лікарських засобів на основі МЛК, таких як моваліс, був застосований метод солеутворення молекули слабкої кислоти мелоксикаму з фармацевтично прийнятним протійоном МГА, що забезпечило стратегію рецептури лікарського засобу. Так, розчинність солей МЛК підвищується при збільшенні рН в інтервалі значень від 4 до 10 [18]. При цих умовах мелоксикам знаходиться, головним чином, в аніонній формі, а меглюмін в катіонній, тому їх взаємодія повинна привести до утворення меглюмінної солі мелоксикаму.

Таким чином, МГА відіграє суттєву роль у вирішенні проблеми підвищення розчинності та біодоступності мало розчинних та дуже мало розчинних АФІ.

Ліпосомальні лікарські засоби складаються з АФІ, ліпосом та інших ДР, які є критично необхідними для підтримки характеристик лікарського засобу та стабілізації колоїдних водних розчинів ліпосом. Це такі речовини, як дезоксихолієва кислота, холестерин, натрію хлорид, бензиловий спирт тощо [19]. Ліпосомні композиції, що містять МГА, були запропоновані для солюбілізації та покращення біодоступності нерозчинного протимікробного препарату сульфамеразину (СМР). Дослідження ЯМР <sup>1</sup>H показали, що різні ліпосоми з СМР та МГА мали високу стабільність. Вивільнення сульфамеразину з ліпосом *in vitro* відбувалося у 18 разів швидше, ніж у відсутності МГА [20]. За допомогою ІЧ-спектроскопії з Фур'є перетворенням, диференціальної скануючої ка-

лориметрії та порошкової рентгенівської дифракції було доведено існування реальних потрійних комплексів сульфамеразину з циклодекстринами та меглюміном, що сприяло збільшенню розчинності сульфамеразину у 29 разів порівняно з бінарними комплексами без МГА [21]. Аналіз термодинамічних та структурних властивостей сульфамеразину показав, що депротонізована молекула СМР здатна взаємодіяти з катіонною формою МГА, з утворенням бінарної солі [22].

Для створення нових меглюмінвмісних ліпосомальних ЛЗ у формі розчину для ін'єкцій можуть бути корисними дані літератури [19–22].

Узагальнені дані щодо лікарських засобів, репрезентованих на українському та/або зарубіжних ринках, у яких застосовано технологію отримання діючої речовини шляхом взаємодії нерозчинного АФІ з МГА, представлені в таблиці.

### Таблиця

Узагальнені дані щодо лікарських засобів з АФІ, модифікованими меглюміном

Лікарський засіб, лікарська форма; виробник	Код АТХ	Активний фармацевтичний інгредієнт	Допоміжні речовини
<b>Контрастні лікарські засоби</b>			
Триомбраз, р-н д/і; ПАТ «Фармак», Україна	V08AA01	діатризоєва кислота дигідрат, <b>меглюмін (N-метилглюкаміну)</b>	натрію гідроксид, натрію едетат, вода для ін'єкцій
Урографін, р-н д/і; Берлімед С.А., Іспанія		натрію амідотризоат, <b>меглюміну амідотризоат</b>	натрію кальцію едетат, вода для ін'єкцій
Тразограф, р-н д/і; «Юнік Фармасьютикал Лабораторіз», Індія		діатризоїної кислоти <b>меглюмінова сіль</b>	натрію кальцію едетат, вода для ін'єкцій
Magnegita 500 micromol/ml, р-н д/і; Agfa Healthcare Imaging Agents GmbH, Germania	V08C A01	гадопентетату <b>димеглюміну</b>	пентетова кислота, <b>меглюмін</b> , вода для ін'єкцій
Дотавіст, р-н д/і; ПАТ «Фармак», Україна	V08CA02	гадотерат <b>меглюміну</b>	<b>меглюмін</b> , вода для ін'єкцій
MultiHance Bracco Imaging S.P.A., Italy	V08CA08	гадобенат <b>димеглюміну</b>	вода для ін'єкцій
<b>Імуностимулятори</b>			
Циклоферон, р-н д/і; ТОВ «НТФФ ПОЛІСАН», Росія	L03AX15	<b>меглюміну</b> акридонацетат	<b>меглюмін</b> , вода для ін'єкцій
<b>Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси</b>			
Тіогама, р-н д/і; Тіогама-турбо, р-н д/і; Солюфарм Фармацойтіше Ерцойгніссе ГмбХ, Німеччина	A16AX01	альфа-ліпоевої кислоти <b>меглюмінова сіль</b>	<b>меглюмін</b> , макрогол 300, вода для ін'єкцій
<b>Нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати</b>			
Моваліс, р-н д/і Boehringer Ingelheim Espana, SA, Spain	M01AC06	мелоксикам	<b>меглюмін</b> , глікофурол, полоксамер, натрію хлорид, гліцин, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій
<b>Прості препарати антагоністів ангіотензину II</b>			
Телсартан, табл. Dr. Reddy's Laboratories Ltd	ATXC09C	телмісартан	<b>меглюмін</b> , натрію гідроксид, повідон, полісорбат 80, маніт (Е 421), магнію стеарат



З даних таблиці видно, що для всіх ін'єкційних розчинів ЛЗ, крім фармацевтичного препарату моваліс, меглюмінові солі розглядаються як складові АФІ, але сіль меглюміну з мелоксикамом в умовах технології виготовлення повинна утворюватися.

На сучасному етапі вивчаються солюбілізуючі та солеутворюючі властивості меглюміну з АФІ не тільки при виготовленні ін'єкційних розчинів, а також проводяться дослідження щодо функціонального використання МГА для одержання твердих лікарських форм [23, 24]. В наведеній таблиці є приклад ЛЗ на основі телмісартану (ТЛМ) у лікарській формі «таблетки», де меглюмін входить до переліку ДР. Телмісартан найбільш ліпофільний серед антагоністів рецепторів ангіотензину-II, і саме тому найкраще проникає у тканини організму та має найбільш тривалий період напіввиведення [25].

Остаточне пояснення ролі МГА в твердих лікарських формах для конкретного ЛЗ може бути зроблено тільки після проведення глибокого фармакологічного вивчення ЛЗ.

В роботі [26] представлені дослідження впливу МГА на ефективність таблетованого комбінованого ЛЗ із фімасартаном та розувастатином. МГА введено до складу цього ЛЗ як наповнювач і стабілізатор для перешкоджання взаємного впливу АФІ при розпаданні лікарської форми і на розчинність фімасартану після розпадання. Запропонований комбінований ЛЗ

фімасартану та розувастатину завдяки впливу МГА має хорошу біодоступність.

Таким чином, для всіх АФІ, які за природою є слабкими кислотами, присутність МГА як протийону, супроводжується утворенням меглюмінових солей або комплексів, і саме така форма існування забезпечує фармакологічну дію. Позитивний ефект модифікованих МГА АФІ проявляється у підвищенні біодоступності та безпеки готових фармацевтичних препаратів. Меглюмін є перспективним для подальших досліджень з розробки нових ефективних ЛЗ.

**Висновки.** МГА застосовується у технології виготовлення ЛЗ як солюбілізатор, стабілізатор, рН-регулятор та солеутворювач. Завдяки хімічній будові МГА утворює міцні зв'язки в реакціях комплексоутворення з гетероциклічними сполуками різної будови. Бінарні та потрійні комплекси МГА сприяють підвищенню розчинності та біологічної доступності мало розчинних, дуже мало розчинних, аморфних, гідрофобних молекул АФІ. За участю потрійних меглюмінових комплексів підвищується розчинність та вивільнення АФІ з ліпосомних композицій. Введення МГА до складу твердих лікарських форм дозволить розробку нових лікарських засобів із заданими фармако-технологічними параметрами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

## MEGLUMIN AND ITS SALTS: PROPERTIES AND PROSPECTS FOR APPLICATION IN PHARMACY

T. A. Palchevska<sup>1</sup>, O. O. Saliy<sup>1</sup>, O. P. Baula<sup>1</sup>, K. V. Palchevskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kyiv National University of Technologies and Design

<sup>2</sup>National Academy of Security Service of Ukraine, Training and Scientific Institute of Retraining and Advanced Training of the Security Service of Ukraine

palchevska\_knutd@ukr.net

**The aim of the work.** To analyze the physicochemical and biopharmaceutical properties of meglumine (MGA), to generalize and systematize the data for its functional use in the development of drugs with prescribed pharmacological and technological parameters.

**Materials and Methods.** Methods of system approach, bibliographic, information search, analysis, comparison and generalization are used.

**Results and Discussion.** The analysis and generalization of literature and information data on physicochemical and biopharmaceutical properties is carried out MGA and its salts.

Due to the characteristic features of the molecular structure, which is characterized by the presence of five hydroxyl groups and a secondary amino group, MGA exhibits salt-forming, solubilizing and stabilizing properties. The biopharmaceutical effects of MGA are due to the ability to form stable complexes of amino alcohol with cell membrane proteins, which reduces the effect of osmotic shock on the cell, reduce the toxicity of drugs. Literature data indicate the formation of real triple complexes of MGA with sulfamerazine and cyclodextrins, which leads to improved dissolution drugs and the release of active pharmaceutical ingredients (APl) from liposomal compositions.

The pharmacokinetic parameters of MGA salts with poorly soluble APIs, such as acridinoacetic, alpha-lipoic, enolic, gadoteric acids and their derivatives, prove the advantages of meglumine-containing compounds, which increase the solubility and bioavailability of APls.

Of particular relevance is the use of IHA to model the required pharmacological and technological parameters of solid dosage forms having fixed combinations of API with different solubility parameters.

**Conclusions.** The generalization of the literature data indicates that IHA has unique physicochemical and biopharmaceutical properties, which open up prospects for the use of this compound for the development of drugs with specified pharmacological and technological characteristics.

**Key words:** meglumine-containing drugs; biopharmaceutical factors; solubility; bioavailability.

## МЕГЛЮМИН И ЕГО СОЛИ: СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ФАРМАЦИИ

Т. А. Пальчевская<sup>1</sup>, О. О. Салий<sup>1</sup>, О. П. Баула<sup>1</sup>, К. В. Пальчевский<sup>2</sup>

Киевский национальный университет технологий и дизайна<sup>1</sup>

Национальная академия Службы безопасности Украины, Учебно-научный институт переподготовки и повышения квалификации кадров Службы безопасности Украины<sup>2</sup>

palchevska\_knutd@ukr.net

**Цель работы.** Провести анализ физико-химических и биофармацевтических свойств меглюмина (МГА), обобщить и систематизировать данные для функционального его применения в разработке лекарственных средств с заданными фармако-технологическими параметрами.

**Материалы и методы.** Используются методы системного подхода, библиографического, информационного поиска, анализа, сравнения и обобщения.

**Результаты и обсуждение.** Проведен анализ и обобщение литературных и информационных данных о физико-химических и биофармацевтических свойствах МГА и его солей.

Благодаря особенностям молекулярной структуры, которая характеризуется наличием пяти гидроксильных групп и вторичной аминогруппы, МГА проявляет солеобразующие, солюбилизующие и стабилизирующие свойства. Биофармацевтические эффекты МГА обусловлены способностью формировать устойчивые комплексы аминок спирта с белками клеточных мембран, что позволяет ослаблять влияние осмотического шока на клетку, снижать токсичность лекарственных средств. Литературные данные свидетельствуют об образовании реальных тройных комплексов МГА с сульфамеразином и циклодестринами, что способствует повышению растворимости лекарственных средств и высвобождению активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из липосомных композиций. Фармакокинетические свойства солей МГА с такими мало растворимыми АФИ, как: акридинуксусная, альфа-липоевая, энолиевая, гадотероная кислоты и их производные доказывают преимущества меглюминосодержащих соединений, которые способствуют повышению растворимости и их биодоступности.

Особую актуальность приобретает использование МГА для моделирования фармако-технологических свойств твердых лекарственных форм, имеющих фиксированные комбинации АФИ с различными показателями растворимости.

**Выводы.** Обобщение данных литературы свидетельствует о том, что МГА имеет уникальные физико-химические и биофармацевтические свойства, которые открывают перспективы применения этого соединения для разработки лекарственных средств с заданными фармако-технологическими характеристиками.

**Ключевые слова:** меглюминсодержащие лекарственные средства; биофармацевтические факторы; растворимость; биодоступность.

### Список бібліографічних посилань

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних ; Нац. фармац. ун-т України. 2-ге вид., переробл. і допов. Київ : Моріон, 2010. 1632 с.
2. Abrantes C. G., Duarte D., Reis C. P. An overview of pharmaceutical excipients: Safe or not safe? *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 105, Issue 7, 2016, P. 2019–2026. ISSN 0022-3549
3. Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A. Molecularly imprinted materials as advanced excipients for drug delivery systems. *Biotechnology Annual Review*. 2006. Vol. 12. – P. 225–268.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / Перцев І. М. та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
5. Коваленко А. Л., Шигарова Л. В., Алексеева Л. Е. Физико-химические и фармакологические свойства N–метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии. *Фармація*. 2000. № 1. С. 45–47.
6. Катализатор для получения N-метилглюкамина: пат. 1286. Україна. МПК: B01J 29/00, C07H 5/00, B01J 23/44. SU 1640860 A1 ; заявл. 27.06.89 ; опубл. 30.12.1993.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.driz.kiev.ua/>

8. Paulekuhn G. S., Dressman G. B., Saal C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the orange book database. *J. Med. Chem.* 2007. 50. P. 6665–6672
9. Коваленко А. Л. Фармакологическая активность оригинальных лекарственных препаратов на основе 1-дезоксигалактозамина (N-метиламино)-D-глюцитоза: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : 14.00.25. Санкт-Петербург, 2005. 48 с.
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Edited by Rowe R. C., Sheskey P. J., Quinn M. E. / Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009. – 888 p.
11. Маркетингові дослідження асортименту контрастних лікарських засобів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України / Т. А. Пальчевська, О. П. Баула, О. О. Салій та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 1. С. 66–74.
12. 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.
13. Исаков В. А., Исаков Д. В. Циклоферон: механизмы действия и новые перспективы применения в клинической практике. *Клин. мед.* 2015. 93(9). С. 46–51.
14. Meglumine acridone acetate, the ionic salt of CMA and N-methylglucamine, induces apoptosis in human PBMCs via the mitochondrial pathway. M. A. Plotnikova, S. A. Klotchenko, A. A. Kiselev et al. *Sci. Rep.* 2019. 9. 18240.
15. Алмакаева Л. Г., Науменок Л. Г., Бегунова Н. В. Розробка складу парентерального препарату на основі тіоктової кислоти. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 4. С. 67–72. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_4\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_4_14).
16. Спосіб одержання ін'єкційної форми препарату на основі альфа-ліпоєвої кислоти : пат. на винахід Україна: МПК (2011.01) А61К 31/ 385, А61К9/08, А61Р 1/16, А61Р9/10, А61Р25/00, А61Р39/02 № UA 96239 С2 ; заявл. 21.10.2010 ; Бюл. № 19.
17. Перспективні наукові розробки Національного фармацевтичного університету. Лікарські засоби: довідник / В. П. Черних, А. Л. Загайко, А. А. Котвіцька та ін.; за ред. акад. НАН України В. П. Черних. Харків : НФаУ, 2015. 180 с. – (Серія «Наука». МЕЛОКСИКАМ (розчин для ін'єкцій)).
18. Розробка складу лікарського засобу на основі мелоксикаму / Л. Г. Алмакаєва, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова та ін. *Вісник фармації*. 2013. № 3 (75). С. 31–35.
19. Ліпосоми: не тільки «ліпо-» / Н. В. Добреля, Н. С. Гула, О. В. Богатирьова та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 3 (54). С. 16–31.
20. Aloisio C, Antimisiaris SG, Longhi MR. Liposomes containing cyclodextrins or meglumine to solubilize and improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Molecular Liquids*, Vol. 229, 2017, P. 106-113. ISSN 0167-7322.
21. Aloisio C, De Oliveira AG, Longhi M. Solubility and release modulation effect of sulfamerazine ternary complexes with cyclodextrins and meglumine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. V.100. P. 64-73.
22. Prediction of thermodynamic and structural properties of sulfamerazine and sulfamethazine in water using DFT and ab initio methods. Neda Hazhir, Farhoush Kiani, Hasan Tahermansouri et al. *J. Mex. Chem. Soc.* 62(1) 2018, P. 1-13. Sociedad Química de México ISSN-e 2594-0317 ISSN 1870-249X
23. Фармацевтична композиція, яка включає телмісартан, спосіб її одержання (варіанти), двошарова фармацевтична таблетка та спосіб її одержання : пат. на винахід Україна : МПК: А61Р 9/12, А61К 9/20, А61К 9/16, А61К 31/4184 № UA 81781 С2 ; заявл 24.09.2002 ; опубл. 11.02.2008.
24. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm. Sin. B.* 2015. No.5 (5). P.442–453.
25. Подзолков В. И., Тарзиманова А. И. Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. *Клинический разбор. РФК*. 2012. № 8 (2). С. 201–204.
26. Фармацевтическое комбинированное лекарственное средство : пат. № 217.015.F86F Корея; (2017.12) № 0002639818 ; заявл. 22.12.2017. URL: <https://edrid.ru/rid/217.015.f86f.html>.

## References

1. Chernykh VP. (Ed.). *Pharmaceutical encyclopedia*. [Фармацевтична енциклопедія]. National University of Pharmacy. Kyiv: Morion; 2010. Ukrainian.
2. Abrantes CG, Duarte D, Reis CP. An overview of pharmaceutical excipients: Safe or not safe? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016;105(7): 2019-26. ISSN 0022-3549. doi:10.1016/j.xphs. 2016.03.019.
3. Alvarez-Lorenzo C, Concheiro A. (2006) Molecularly imprinted materials as advanced excipients for drug delivery systems. *Biotechnology Annual Review*.12: 225-68. DOI:10.1016/S1387-2656(06)12007-4.
4. Pertsev IM, Dmytriiievskiy DI, Rybachuk VD, Khomenko VM, Hudzenko OP, Kotenko OM, Maslii YuS. Excipients in drug technology: effects on technological, consumer, economic characteristics and therapeutic efficacy [Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність] Kharkiv: Zoloti storinky, 2010. Ukrainian.
5. Kovalenko AL, Shyharova LV, Alekseeva LE. Fyzyko-khymycheskye y farmakolohycheskye svoystva N–methylglucamyna y eho pryumenenye v farmatsevticheskoj tekhnolohyy. *Farmatsiya*. 2000;1: 45-7. Russian.
6. Bilousov VM, Palchevskaia TA, Ziuzia LA, Yurev VYa, Bohdan VD, inventors; L. V. Pisarshevsky Institute of Physical Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine. Catalyst for obtaining n – methylglucamine: 1286 (Patent). 1993 Ukrainian.

7. State Register of Medicines of Ukraine [Державний реєстр лікарських засобів України]. Available at: <http://www.drz.kiev.ua/> Ukrainian.
8. Paulekuhn GS, Dressman JB, Saal C. Trends in active pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book database. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007; 50(26): 6665-72 DOI: 10.1021/jm701032y PMID: 18052022. <https://europepmc.org/article/med/18052022>
9. Kovalenko AL. (2005). Pharmacological activity of the original drugs based on 1-deoxy-1 (N-methylamino)-D-glucitol. Doctor's thesis. St-Petersburg. Institute of Toxicology, scientific and technological pharmaceutical company Polisan. Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei RAMS. Russian
10. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Edited by Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Sixth edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
11. Palchevska TA, Baula OP, Saliy OO, Bessarabov VI, Tarasenko HV, Kuryshko HH. [Marketing research on the assortment of contrating drugs repreaded-tovary on the pharmaceutical market of Ukraine]. *Farm. chasop*. 2020;1: 66-74. DOI:10.11603/2312-0967.2020.1.10980. Ukrainian.
12. Non-tissue Specific Extracellular MRI Contrast Media. In: Thomsen H.S. (Ed). *Contrast Media. Medical Radiology (Diagnostic Imaging)*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2006. DOI:10.1007/3-540-27742-0\_16.
13. Ysakov VA, Ysakov DV. [Cycloferon: mechanisms of action and new prospects for use in clinical practice] . *Klin. med*. 2015; 93(9): 46-51. Russian
14. Plotnikova MA, Klotchenko SA, Kiselev AA, Gorshkov AN, Shurygina A-PS, Vasilyev KA, Uciechowska-Kaczmarzyk U, Samsonov SA, Kovalenko AL & Vasin AV [Meglumine acridone acetate, the ionic salt of CMA and N-methylglucamine, induces apoptosis in human PBMCs via the mitochondrial pathway]. *Sci Rep*. 2019;9. 18240. DOI:10.1038/s41598-019-54208-9. Russian
15. Almakaieva LH, Naumenok LH, Biehunova NV. [Development of the formulation of drug for paranteral use based on thioctic acid]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2011; 4: 67-72. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_4\\_14.pdf](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_4_14.pdf) Ukrainian.
16. Zhebrowska FI, Borshchevska MI, Borshchevskiy HI, Kostiuk HV, inventors; PJSC Farmak. The method of obtaining an injectable form of the drug based on alpha-lipoic acid. UA 96239 C2 (pat.) 2011. Ukrainian.
17. Chernykh VP, Zahaiko AL, Kotvitska AA, Danylchenko SYu, Vedernikova IO Promising scientific developments of the National University of Pharmacy. *Medicines: A handbook*. [Перспективні наукові розробки Національного фармацевтичного університету. Лікарські засоби: довідник] Chernykh VP (Ed.). Kh.: NFaU; 2015. Ukrainian.
18. Almakaieva LH, Naumenok LH, Biehunova NV, Dolia VH, Almakaiev MS. [Development of the composition of the drug based on meloxicam]. *Visnyk farmatsii*. 2013;3: 31-5. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/VPhC\\_2013\\_3\\_12.pdf](http://nbuv.gov.ua/UJRN/VPhC_2013_3_12.pdf). Ukrainian.
19. Dobrelia NV, Hula NS, Bohatyrova OV, Khromov OS. [Liposomes: not only "lipo-"]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2017;3(54): 16-31. Ukrainian.
20. Aloisio C, Antimisiaris SG, Longhi MR. Liposomes containing cyclodextrins or meglumine to solubilize and improve the bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Molecular Liquids*. 2017; 229:106-13. ISSN 0167-7322. DOI:10.1016/j.molliq.2016.12.035.
21. Aloisio C, De Oliveira AG, Longhi M. Solubility and release modulation effect of sulfamerazine ternary complexes with cyclodextrins and meglumine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014; 100: 64-73. DOI: 10.1016/j.jpba.2014.07.008
22. Hazhir N, Kiani F, Tahermansouri H, Ghorbani A, Saraei H, Koohyar F. Prediction of thermodynamic and structural properties of sulfamerazine and sulfamethazine in water using DFT and ab initio methods. *J Mex Chem Soc*. 2018;62(1): 1-13. *Sociedad Química de México* ISSN-e 2594 – 0317 ISSN 1870 - 249X DOI:10.29356/jmcs.v62i1.575
23. Manabu N, Toshimitsu O, Sawada T, Kenzo T, inventors; Boringer Ingelheim International GmbH. Pharmaceutical formulation comprising telmisartan, process for preparing thereof (variants), bilayer pharmaceutical tablet and process for preparing thereof UA 81781 C2 (pat.) 2008. Ukrainian.
24. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5): 442-53. DOI:10.1016/j.apsb.2015.07.003.
25. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. [Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. Case study]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2012;8(2): 201-4. Russian
26. LY Chkhol Voo, MIuN Chaikhiuk, KKhYM Chu Von, NAM Kkhiun Van. Inventors; Boriun Farmasiutykal Ko., LTD. Pharmaceutical combination drug. No. 217.015. F86F (Patent). Korea; 2017. Available from: <https://edrid.ru/rid/217.015.f86f.html>

#### Відомості про авторів

**Пальчевська Т. А.** – канд. хім. наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна. E-mail: [palchevska\\_knutd@ukr.net](mailto:palchevska_knutd@ukr.net), ORCID 0000-0002-7101-4317.

**Салій О. О.** – канд. фармац. наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна. E-mail: [saliy.oo@knuutd.edu.ua](mailto:saliy.oo@knuutd.edu.ua), ORCID 0000-0001-7103-2083.

**Баула О. П.** – канд. хім. наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну Київ, Україна. E-mail: [baulapharma@gmail.com](mailto:baulapharma@gmail.com), ORCID 0000-0003-4305-6517.



**Пальчевський К. В.** – старший викладач спеціальної кафедри, Національна академія Служби безпеки України, Навчально-науковий інститут перепідготовки та підвищення кваліфікації Служби безпеки України, Київ, Україна. E-mail: Palchevsky.kv@i.ua, ORCID 0000-0002-0410-1816.

**Information about the authors**

**Palchevska T. A.** – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine. E-mail: palchevska\_knutd@ukr.net, ORCID 0000-0002-7101-4317.

**Saliy O. O.** – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine. E-mail: saliyo@kntd.edu.ua, ORCID 0000-0001-7103-2083.

**Baula O. P.** – PhD (Chemistry), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine. E-mail: baulapharma@gmail.com, ORCID 0000-0003-4305-6517.

**Palchevskyi K. V.** – Senior Lecturer in Special Department, National Academy of Security Service of Ukraine, Training and Scientific Institute of Retraining and Advanced Training of the Security Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine. E-mail: Palchevsky.kv@i.ua, ORCID 0000-0002-0410-1816