

# Фармацевтическое обоснование комбинации действующих и вспомогательных веществ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА® АМПУЛЫ

ЗАЙЧЕНКО А.В., ЛЫТКИН Д.В., КОВАЛЕНКО Е.Н.  
Национальный фармацевтический университет  
Институт повышения квалификации специалистов фармации  
Кафедра клинической фармакологии, г. Харьков

На сегодняшний день создание стабильных поливитаминных препаратов является одной из наиболее прогрессивных отраслей фармацевтической технологии. Поливитаминные лекарственные формы имеют огромное преимущество перед монокомпонентными препаратами, особенно в терапии неотложных и тяжелых состояний. Однако сегодня на фармацевтическом рынке по-прежнему лидируют витаминные монопрепараты, номенклатура которых во много раз превосходит номенклатуру поливитаминных лекарственных форм. Этот факт в первую очередь связан с тем, что из-за физико-химических свойств отдельных витаминов, включенных в состав препарата, очень сложно (а иногда и невозможно) добиться стабильности всех компонентов лекарственной формы. Особенно это касается жидких лекарственных форм (парентеральных и пероральных), содержащих комплекс витаминов группы В. Как известно, большинство парентеральных поливитаминных препаратов содержит витамин В<sub>1</sub> (тиамин), который при разложении (вследствие сдвига рН) способен инактивировать и дестабилизировать другие витамины. Также витамины группы В крайне чувствительны к окислению кислородом воздуха, к солнечному свету и температуре. Эти факторы не только нивелируют биологическую активность витаминов, но и ускоряют деструктивные взаимодействия между ними.

Обычно проблема дестабилизации витаминов в процессе производства и хранения решается добавлением в состав излишков витаминов. Однако это не является выходом, т.к. на определенном этапе хранения препарата количественное содержание действующих веществ может не совпадать с указанным в сертификате качества, а процесс производства становится более дорогостоящим. Поэтому стабилизация активных компонентов субстанции является необходимым комплексом мероприятий для поливитаминных препаратов. Препарат Мильгамма® ампулы, раствор для в/м инъекций, является инновационным средством, так как использование новой фармацевтической технологии позволило объединить в одной композиции и стабилизировать витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, которые в обычных условиях взаиморазрушаемы. Кроме этого, в состав препарата удалось включить местноанестезирующий компонент, который позволил сделать препарат более комфортным для применения.

## 1. ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРЕПАРАТА МИЛЬГАММА®

### 1.1. Витамин В<sub>1</sub>

Витамин В<sub>1</sub>, или тиамин, в форме кофермента (кокарбоксилаза) входит в состав ферментов углеводного и общеэнергетического обмена. Участвует в синтезе ацетилхолина, необходимого для передачи нервных импульсов. Непосредственно влияет на азотистый обмен, ослабляет опасность развития кетоацидоза. Содержится в хлебе и других зерновых продуктах (содержание витамина в них сильно снижает рафинирование продуктов — удаление при помолке наружной оболочки зерен, полирование риса). Легко разрушается при тепловой обработке в щелочной среде. Источником витамина В<sub>1</sub> являются также горох, гречневая крупа, пивные дрожжи, пророщенная пшеница, семечки подсолнуха, свинина и др. В овощах, молоке и молочных продуктах содержание тиамина в 5–10 раз ниже, чем в вышеперечисленных продуктах.

### 1.2. Витамин В<sub>6</sub>

Витамин В<sub>6</sub> — пиридоксин. Разные виды пиридоксина содержатся во многих растительных и животных продуктах, превращающихся в организме в активные коферменты, участвующие во всех видах обмена. В частности, они улучшают

обмен и функциональную работоспособность нервных клеток, способствуют усвоению ими углеводов. Витамин В<sub>6</sub> улучшает память, внимание, повышает умственную работоспособность. Полезен для предупреждения и лечения поражений кожи и слизистых. Обладает и рядом других полезных для организма свойств. Источниками пиридоксина являются пиридоксинамины, соединенные с белками. Источниками могут быть зеленые листовые овощи, неочищенные зерна отдельных злаков, гречневая крупа, орехи, капуста, печень крупного рогатого скота и трески, яичный желток, рыба, кукуруза и другие продукты. Витамин В<sub>6</sub> относительно устойчив к температурным воздействиям.

### 1.3. Витамин В<sub>12</sub>

Витамин В<sub>12</sub>, цианкобаламин, как и другие витамины группы В, влияет на обширный спектр функций организма и обладает особо ценными свойствами. Он единственный среди других витаминов содержит в своем составе 4,5 % кобальта. Некоторая часть витамина синтезируется в кишечнике с помощью его нормальной микрофлоры. Он оказывает выраженное влияние на процессы обмена азотистых соединений, кроветворение, а также на ряд других важных процессов в организме человека, снижает концентрацию в крови холестерина, способствует стимуляции умственной деятельности, полезен при депрессивных состояниях, заболеваниях опорно-двигательного аппарата. В основном содержится в животных продуктах (печень, почки, сердце, морепродукты, рыба, дрожжи, сыр, молоко и др.).

## 2. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ УКАЗАННЫХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРЕПАРАТЕ МИЛЬГАММА® АМПУЛЫ. СТАБИЛИЗАЦИЯ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Препарат Мильгамма® ампулы является сложным комплексом витаминов груп-

пы В и местного анестетика, который не может стабильно существовать в одной лекарственной форме без стабилизаторов и регуляторов кислотности. При этом в системе должны отсутствовать окислители, а ионные соединения не должны диссоциировать в растворе, т.к. эти факторы сразу приведут к сдвигу рН и к потере ионного равновесия в лекарственной форме.

### 2.1. Технологические аспекты выбора местного анестетика

В качестве компонента для местной анестезии в композиции, содержащей витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, можно использовать лидокаин, хлоропрокаин, артикаин, прокаин, бензокаин, тримекаин и др. Однако наиболее предпочтительным является основание лидокаина или его соль. Данный факт связан с тем, что лидокаин не является окислителем и не вступает в реакции с витаминами в препарате. В данную лекарственную форму можно ввести от 10 до 50 мг/мл лидокаина без риска разрушения витаминов. Немаловажным также является тот факт, что в качестве стабилизатора для лидокаина можно использовать калия гексацианоферрат, который является стабилизатором и для цианкобаламина. При введении в лекарственную форму стабилизатора в концентрации от 0,005 до 1,0 % можно значительно повысить стабильность не только лидокаина, но и активных компонентов препарата. Эта манипуляция позволяет уменьшить количество вводимых в раствор вспомогательных веществ, что благоприятно отражается на стабильности и ионном балансе лекарственной формы.

### 2.2. Технологические аспекты выбора стабилизаторов и консервантов

Стабилизация цианкобаламина является основной технологической задачей в производстве лекарственной формы, которая содержит витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, ведь при дестабилизации цианкобаламин способен превращаться в оксикобаламин, а высвобожденные при реакции ионы кобальта могут вызывать деструкцию тиамина и пиридоксина. Для предотвращения этого процесса обычно используют цианид-ионы, добавляя в раствор цианид калия. Однако для парентеральной формы такое токсическое соединение неприемлемо. Роданид-ионы также способны стабилизировать цианкобаламин и защищать его от деструкции под влиянием солнечного света. Источником роданид-ионов может служить калия гексацианоферрат (III), который не только обеспечивает стабильность цианкобаламина и лидокаина, но и способен стабилизировать и другие витамины группы В. При введении в лекарственную форму калия гексацианоферрата (III) в количестве 0,1 % возможно стабилизировать до 300 мг тиамина, до 300 мг пиридоксина и до 5000 мг цианкобаламина в одной лекарственной форме. Количественное содержание витаминов в препарате Мильгамма® ампулы соответствует устойчивой комбинации компонентов в технологическом аспекте.

Тиамин и пиридоксин имеют небольшой, однако похожий интервал кислотности — 2,7–3,6 и 2,5–3,5 соответственно. Поскольку в препарате они находятся в виде гидрохлоридов, то обеспечивают

постоянство рН, а поддержание буфера является основным технологическим приемом для сохранения структуры и биологической активности этих витаминов. Необходимую кислотность среды способны обеспечивать натрия гидроксид и натрия полифосфат. К тому же они способны защищать соли активных компонентов от диссоциации и обладают низкой токсичностью.

В качестве консерванта в препарате Мильгамма® ампулы был использован бензиловый спирт (40 мг/2 мл).

Этот компонент достаточно широко используется для производства инъекционных витаминов, ведь он обладает низкой токсичностью, противомикробной активностью и способен участвовать в создании депо препарата при внутримышечных инъекциях. Также он обладает слабовыраженными местноанестезирующими свойствами, а при комбинации с лидокаином способен потенцировать действие второго. Также следует отметить, что в качестве тары для инъекционного раствора использовано коричневое светозащитное гидролитическое стекло типа I, которое является не только химически инертным по отношению к компонентам данной химической системы, но и осуществляет дополнительную защиту от света чувствительных к ультрафиолету витаминов.

## ВЫВОДЫ

Лекарственный препарат Мильгамма® ампулы содержит оптимальную комбинацию и необходимое количество действующих и вспомогательных веществ для обеспечения фармакологической активности каждого компонента. В данной лекарственной форме сочетаются все наиболее приемлемые токсикологические и технологические решения, направленные на поддержание раствора в стабильном состоянии и реализацию фармакодинамики препарата.

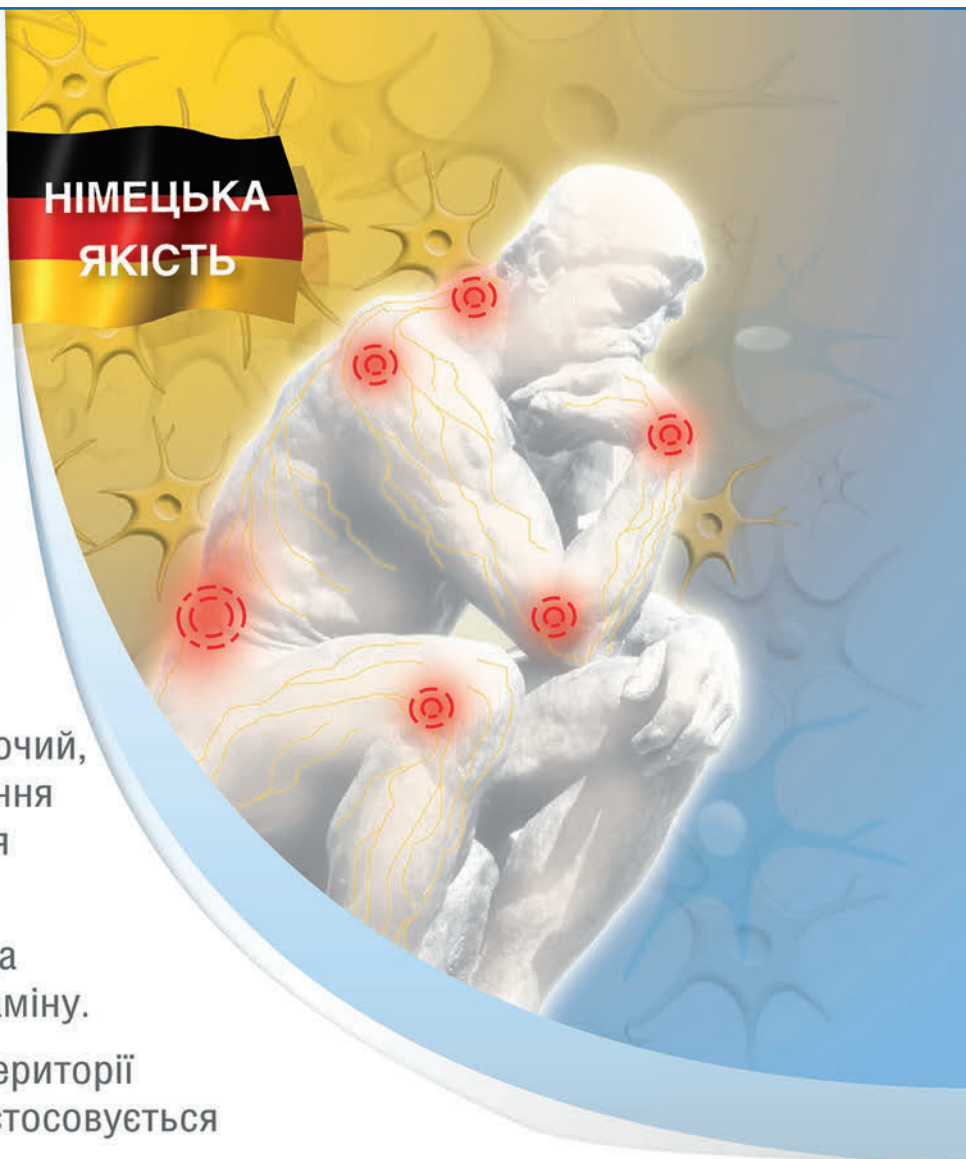
## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Allwood M.C., Keamey J.C. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures // J. Pediatric. Child Health. — 2003. — 39 (8). — 613-7.
- Such A.D., C. Sanchez C.G., Gomis P.M., Herreros A.T. Estabilidad devitaminas en nutricion parenteral // Nutr. Hosp. — 2009. — 24 (1). — 1-9.
- US Pharmacopeia. United States Pharmacopeial Convention. — Rockville, 2008.
- Monajjemzadeh F., Valizadeh H., Zakeri Milani P., Ebrahimi F. Stability assessment of vitamin B12 in mixed parenteral B complex formulations and in syringes prior to patient administration // Research in Pharmaceutical Sciences. — 2012. — 7 (5).
- Кравчун Н.А., Липсон В.В., Полторак В.В. Инновационные комплексные препараты витаминов группы В: фармакокинетические и фармакодинамические аспекты // Новая медицина тысячелетия. — 2009. — 5.
- Deepak Bahri, Sateesh Kumar Chauhan, Surender Kumar Kamal. Stabilization of vitamin b complex and lidocaine hydrochloride injection WO 2009066138 A2, 2009.
- Database WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2004-326179 & RU 2 225 707 C1 (Bryntsalov a Stock Co) 20 March 2004.
- Dimitrov Hristov Ivan. Medicine intended for treatment of multiple sclerosis. WO 2002034199 A2, 2002.
- Рабинович В.А., Хавин З.Я. Краткий химический справочник. — Л.: Химия, 1991. ■

## БЕНФОТІАМІН – це:

- Унікальна жиророзчинна субстанція<sup>1,2</sup>, яка допомогла перемогти бері-бері в Японії
- Революційна біодоступність<sup>1,2</sup> (у 8–10 разів вища, ніж у тіаміну, вільно долає гематоенцефалічний бар'єр)
- Здатність накопичуватися в органах-мішенях та утворювати депо<sup>2</sup> (нервова тканина, мозок, м'язи, печінка, нирки)
- Виражені фармакологічні ефекти тіаміну<sup>2</sup> (в 5–25 разів вищі, ніж у тіаміну) – знеболюючий, протизапальний, міорелаксуючий, прискорення проведення нервового імпульсу, покращення перфузії тканин.
- Безпечність<sup>1</sup> – переносимість в 6 разів краща в порівнянні з водорозчинними формами тіаміну.
- Якість та досвід<sup>3</sup> – виробляється тільки на території Німеччини вже понад 15 років. З успіхом застосовується в 15 країнах світу.

НІМЕЦЬКА  
ЯКІСТЬ



## УСВІДОМЛЕНИЙ ВИБІР ВІТАМІНОТЕРАПІЇ!

- ✓ неврити
- ✓ невралгії
- ✓ полінейропатії
- ✓ корінцевий синдром
- ✓ ретробульбарний неврит
- ✓ ураження лицьового нерва

БЕЗБОЛІСНА  
ІН'ЄКЦІЯ,  
ВСЬОГО 2 мл!

## МІЛЬГАМА®



### Мільгама® ін'єкції

#### Склад:

**діючі речовини:** 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг; ціанкобаламіну 500 мкг;  
**допоміжні речовини:** лідокаїну гідрохлорид, бензиловий спирт, натрію поліфосфат, калію гексаціаноферат III, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

#### Показання:

Неврологічні захворювання різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, ураження лицьового нерва.

#### Побічні ефекти (скорочено):

Довготривале застосування (понад 6-12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В<sub>6</sub> щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю.

**З боку травного тракту:** шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку.

**З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості (шкірні висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість.

**З боку шкіри:** свербіж, кропив'янка, вугрові висипання; вкрай рідко - генералізований ексфолювативний дерматит, ангіоневротичний набряк.

1. Мальй В.Д. Бенфотиамин: вчера, сегодня, завтра. Международный неврологический журнал. № 2 (6), 2006

2. Громова О.А., Гупало Е.М., А.А. Никонов. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамин: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Журнал «Трудный пациент». № 2–3, 2008

3. Milgamma data files

### Мільгама® таблетки

#### Склад:

**1 таблетка містить:** бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг;  
**допоміжні речовини:** кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон К 30, тальк, гліцериди парціальні високоланцогові. **Покриття:** шелах, сахароза, кальцію карбонат (Е 170), тальк, акація, крохмаль кукурудзяний, титану діоксид (Е 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон К 30, макрогол 6000, гліцерин 85 %, полісорбат 80, гліколевий віск.

#### Показання:

При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>.

#### Побічні ефекти:

**З боку травного тракту:** нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку.

**З боку серцево-судинної системи:** тахікардія.

**З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка.

**З боку шкіри:** шкірні висипання, свербіж.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина  
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua  
www.woerwagpharma.kiev.ua

