

# ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.12

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-2-27>**Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА***доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, [elena\\_wwu@ukr.net](mailto:elena_wwu@ukr.net)*

ORCID: 0000-0001-7023-8493

**Ірина СТРИЧКА***магістр фармації, випускниця фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, [irastrychka@gmail.com](mailto:irastrychka@gmail.com)*

ORCID: 0009-0003-2428-7587

## ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ ЛАКТИТОЛУ МЕТОДОМ ВЕРХ

Лактитол використовують у медичній та фармацевтичній практиках у якості активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) або допоміжної речовини (підсолоджувач, текстуризатор) у пребіотичних комплексах. Державна Фармакопея України (ДФУ) не регламентує аналіз субстанції лактитолу. Європейська Фармакопея (Eur.Ph.) регламентує аналіз лактитолу у формі моногідрату та висуває певні вимоги до фармацевтичного аналізу цієї субстанції. Ідентифікацію лактитолу моногідрату рекомендовано виконувати методами ІЧ-абсорбційної спектрофотометрії, тонкошарової хроматографії (ТШХ) та рідинної хроматографії (РХ) (2.2.29). З метою підвищення ефективності та результативності фармацевтичного аналізу субстанції лактитолу нами впроваджено більш сучасний метод високо-ефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) із вищою ідентифікаційною здатністю.

**Мета роботи.** Адаптувати альтернативний метод хроматографування – метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у аналіз випробовуваної субстанції лактитолу з метою виявлення неприпустимих домішок різного походження у її складі; запропонувати умови хроматографування та модифікувати методики дослідження із забезпеченням захисту молекул субстанції лактитолу від різних видів деградації.

**Методологія.** Дисахарид лактитол (4-О- $\alpha$ -D-галактопіранозил-D-глюцитол) – це вуглеводневий спирт, який отримують із лактози (молочного цукру). Згідно із рекомендаціями Об'єднаного експертного комітету з харчових добавок ВООЗ (JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) лактитол віднесено до безпечних речовин. Food and Drug Administration (FDA, USA) дозволено використання лактитолу у складі харчових продуктів (GRAS). Лактитол використовують при виготовленні харчових продуктів без цукру (морозиво, шоколад, цукерки, хлібобулочні вироби, виба морозжена, макаронні вироби, жувальні гумки, дитячі суміші). В Європейському Союзі лактитол має маркування E966. Позитивною властивістю лактитолу є те, що він не підвищує вміст цукру у кров, оскільки не всмоктується в кишечнику. Це дає можливість використовувати його у виготовленні продуктів для хворих на цукровий діабет.

ДФУ не регламентує аналіз субстанції лактитолу. У Eur.Ph. рекомендовано виконувати аналіз лактитолу моногідрату з використанням таких хроматографічних методів, як ТШХ і РХ. Однак, як показує практика, метод ВЕРХ забезпечує більш ретельний аналіз субстанцій з виявленням нерегламентованих Фармакопеями супровідних домішок та дозволяє зробити об'єктивний висновок щодо ступеню чистоти випробовуваної субстанції.

**Наукова новизна.** Впровадження у практику фармацевтичного аналізу субстанції лактитолу сучасного методу ВЕРХ шляхом адаптування розроблених для методу РХ умов хроматографування та модифікації методик дослідження із оптимальними умовами захисту молекул від хімічної та термічної деградації.

**Матеріали та методи.** Зразки субстанції лактитолу, фармакопейні стандартні зразки ДФУ лактитолу моногідрату; ВЕРХ, хроматограф Agilent 1200 з рефрактометричним детектором, хроматографічна колонка SUPELCOGEL C<sub>8</sub>, температура колонки 60°C-85°C; потік – 0,6 мл/хв; об'єм інжекції – 10 мкл; час хроматографування – 60 хв; для визначення домішок методом ВЕРХ використовували реактиви: ацетонітрил Р (чистоти для ВЕРХ), воду для хроматографування Р (чистоти для ВЕРХ), метанол Р (чистоти для ВЕРХ), гліцерин Р (чистоти для ВЕРХ); комп'ютерний аналіз виконували за програмою OpenLab CDS.

**Висновки.** Адаптовано умови хроматографування методом ВЕРХ субстанції лактитолу з метою визначення її чистоти та виявлення стійкості її молекул від деградацій у змінюваних умовах дослідження. Запропонована система рухомих фаз із модифікацією складу і співвідношення їх компонентів: рухома фаза (1): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>CN (12:88, V/V), 28,87 мл; рухома фаза (2): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>OH – CH<sub>3</sub>CN (10:5:85, V/V/V), 21,48 мл; рухома фаза (3): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>CN (20:80, V/V), 13,28 мл). Хроматографічно не підтверджено утворення продуктів хімічної та термічної деградації лактитолу – D-галактози (Rt=11,228) та D-сорбіту (Rt=28,050). Виявлена супровідна домішка гліцерину – допоміжна речовина у фармацевтичних композиціях лактитолу. Значення часу утримування та площини аналітичних сигналів (піків) випро-

вуваної субстанції лактитолу суттєво змінюються при використанні модифікованих рухомих фаз: для лактитолу з 6,800 хв до 7,182 хв ( $R_t$ ), для гліцерину 9,533 хв до 15,786 хв ( $R_t$ ) та при варіюванні значень температури колонки від 60 до 85°C.

**Ключові слова:** лактитол, дисахарид, ВЕРХ, хімічна та термічна деградація молекули, фармацевтичний аналіз, супровідні домішки, субстанція.

### Olena Welchinska, Iryna Strichka. PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF THE SUBSTANCE LACTITOL BY HPLC

Lactitol is used in medical and pharmaceutical practices as an active pharmaceutical ingredient (API) or excipient (sweetener, texturizer) in prebiotic complexes. The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) does not regulate the analysis of the substance lactitol. The European Pharmacopoeia (Eur.Ph.) regulates the analysis of lactitol in the form of monohydrate and imposes certain requirements for the pharmaceutical analysis of this substance. The identification of lactitol monohydrate is recommended to be carried out by IR absorption spectrophotometry, thin layer chromatography (TLC) and liquid chromatography (LC) methods (2.2.29). In order to increase the efficiency and effectiveness of pharmaceutical analysis of the lactitol substance, we have introduced a more modern high-performance liquid chromatography (HPLC) method with higher identification capability.

**The purpose of the work.** To adapt an alternative chromatography method – a high-tech method of high-performance liquid chromatography (HPLC) in the analysis of the test substance lactitol in order to detect unacceptable impurities of various origins in its composition; adapt chromatography conditions and modify research methods to ensure protection of lactitol substance molecules from different types of degradation.

**Methodology.** The disaccharide lactitol (4-O- $\alpha$ -D-galactopyranosyl-D-glucitol) is a carbohydrate alcohol derived from lactose (milk sugar). According to the recommendations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), lactitol is classified as safe. The Food and Drug Administration (FDA, USA) has approved the use of lactitol in food products (GRAS). Lactitol is used in the manufacture of sugar-free foods (ice cream, chocolate, candy, baked goods, frozen fish, pasta, chewing gum, infant formula). In the European Union, lactitol has a mark E966. A positive property of lactitol is that it does not increase blood sugar levels, as it is not absorbed in the intestines. This makes it possible to use it in the manufacture of products for diabetics. The SPU does not regulate the analysis of lactitol substance. Eur.Ph. recommends the analysis of lactitol monohydrate using chromatographic methods such as TLC and LC. However, as practice shows, the HPLC method provides a more thorough analysis of substances with the detection of accompanying impurities not regulated by Pharmacopoeias and allows an objective conclusion to be drawn regarding the degree of purity of the tested substance.

**Scientific novelty.** Introduction into the practice of pharmaceutical analysis of the substance lactitol of the modern HPLC method by adapting the chromatography conditions developed for the LC method and modifying the research methods with optimal conditions for protecting molecules from chemical and thermal degradation.

**Materials and methods.** Samples of lactitol substance, pharmacopoeial standard samples of SPU lactitol monohydrate; HPLC, Agilent 1200 chromatograph with refractometric detector, SUPELCOGEL Ca chromatographic column, column temperature 60°C-85°C; flow – 0.6 ml/min; injection volume – 10  $\mu$ l; chromatography time – 60 min; for the determination of impurities by HPLC, the following reagents were used: acetonitrile R (HPLC grade), water for chromatography R (HPLC grade), methanol R (HPLC grade), glycerol R (HPLC grade); computer analysis using the OpenLab CDS program.

**Conclusions.** The conditions for HPLC chromatography of the lactitol substance were adapted to determine its purity and detect the stability of its molecules against degradation under changing research conditions. A system of mobile phases with modification of the composition and ratio of their components was proposed: mobile phase (1):  $H_2O - CH_3CN$  (12:88, V/V), 28.87 ml; mobile phase (2):  $H_2O - CH_3OH - CH_3CN$  (10:5:85, V/V/V), 21.48 ml; mobile phase (3):  $H_2O - CH_3CN$  (20:80, V/V), 13.28 ml). Chromatographically, the formation of products of chemical and thermal degradation of lactitol – D-galactose ( $R_t=11.228$ ) and D-sorbitol ( $R_t=28.050$ ) was not confirmed. An accompanying impurity of glycerin – an excipient in pharmaceutical compositions of lactitol – was detected. The retention time and plane of analytical signals (peaks) of the test substance lactitol change significantly when using modified mobile phases: for lactitol from 6.800 min to 7.182 min ( $R_t$ ), for glycerol from 9.533 min to 15.786 min ( $R_t$ ) and when varying the column temperature from 60 to 85°C.

**Key words:** lactitol, disaccharide, HPLC, chemical and thermal degradation of the molecule, pharmaceutical analysis, accompanying impurities, substance.

**Постановка проблеми.** Дисахарид лактитол (4-O- $\alpha$ -D-галактопіранозил-D-глюцитол) отримують із лактози (молочного цукру). Лактитол (E966) знайшов своє використання у медичній та фармацевтичній практиках в якості АФІ або допоміжної речовини – як підсолоджувач та текстуризатор у складі пребіотичних фармацевтичних композицій. Згідно із рекомендаціями Об'єднаного експертного комітету з харчових добавок ВООЗ (JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) лактитол віднесено до безпечних речовин. Food and Drug Administration (FDA, USA) дозволено використання лактитолу у складі харчових продуктів (GRAS) [4, р. 938-946; 5, 115462; 6, р. 575-582; 7, р. 107]. Лактитол був схвалений FDA

для лікування хронічного ідіопатичного запору (СІС) [8, р. 307-315; 9, р. 1056974; 10, р. 4174].

За відсутності наукових доказів біодоступності лактитолу можна вважати, що він має аналогічні механізми біодоступності порівняно із іншими пребіотиками, наприклад, лактулозою. Лактитол має низьку біодоступність, діє як проносний засіб, пригнічує всмоктування амоніаку. Молекула лактитолу є хімічно стабільною, тому лактитол використовують для підвищення біодоступності інших АФІ. Виявлено, що присутність лактитолу забезпечує стабільний амінозв'язок між поліетиленгліколем і біологічною мішенню. У зв'язку з тим, ковалентна кон'югація біоактивних молекул з поліетиленгліколем вважається перспективною стратегією

підвищення їхньої біодоступності при розробці лікарських засобів [12, р. 253–264; 13, р. 181–191].

Відсутні рекомендації ДФУ щодо аналізу субстанції лактитолу. Eur.Ph. регламентує аналіз лактитолу у формі моногідрату, який виконують за допомогою фармакопейних стандартизованих методів: ІЧ-абсорбційної спектрофотометрії, ТШХ та РХ (2.2.29) [11, 3191–3193].

Метод ВЕРХ є сучасним високотехнологічним методом аналізу лікарських засобів та лікарських субстанцій, який характеризується найвищою ідентифікаційною здатністю, тому саме цей метод був впроваджений нами у фармацевтичний аналіз субстанції лактитолу для підвищення ефективності та результативності аналізу. Сучасний фармацевтичний аналіз базується на використанні нових методів аналізу, які постійно імплементуються у аналітичну практику. Раніше нами були адаптовані умови хроматографування та модифіковані методики дослідження для аналізу методом ВЕРХ біологічно активних речовин та лікарських засобів з позитивним результатом [1, с. 120–125; 2, с. 62–67; 3, с. 5–11; 18, р. 168–174].

Метод ВЕРХ дозволяє підвищити ефективність та результативність фармацевтичного аналізу не тільки лікарських засобів та лікарських субстанцій, але й, дієтичних добавок, які стали актуальними на фармацевтичному ринку в останні десятиріччя. Оскільки ДФУ не надає рекомендацій щодо фармацевтичного аналізу субстанції лактитолу, а Європейська Фармакопея рекомендує обмежене коло інструментальних методів для визначення супровідних речовин у складі субстанції лактитолу моногідрату, імплементация методу ВЕРХ з високою ідентифікаційною здатністю у практичний фармацевтичний аналіз вважається актуальною. Модифікація умов хроматографування в дозволених Фармакопеями межах відкриває можливості для удосконалення методик дослідження субстанцій, що призведе до підвищення ефективності проведеного аналізу.

Аналіз останніх досліджень. Цукрові спирти, які отримують із лактози (лактит, сорбіт, галактит) демонструють великий потенціал застосування у виробництві харчових продуктів, у фармацевтичній та косметичній практиках. Також, лактитол використовують як кріопротектант. Дослідження ефективності лактитолу як кріопротектора для міофібрилярних білків м'язів показало, що при його додаванні зберігається структурна стабільність міозину [17, р. 1308–1315; 19, e1567849]. Лактитол є поліолом зі здатністю запобігати фізико-хімічному деструкції білкових препаратів при заморожуванні або висушуванні.

Лактитол промислово добувають шляхом каталітичного гідратування лактози [14, р. 638–647; 15, 113284; 16, р. 44–52].

ІЧ-спектри лактитолу продемонстрували існування його трьох гідратних форм (моно-, ди- та тригідрат), двох ангідратних форм (А та В) та одну аморфну форму. Існування шести різних форм молекули лактитолу може призводити до ускладнення аналізу хроматографічними методами. Тому, важливо аналізувати субстанцію лактитолу найбільш чутливим інструментальним методом, яким є метод ВЕРХ.

За Eur.Ph. лактитолу моногідрат ідентифікують за допомогою методу абсорбційної ІЧ-спектрофотометрії (2.2.24) – визначається відповідність спектру ФСЗ лактитолу моногідрату, методу ТШХ (2.2.27) та методу визначення специфічного питомого обертання. Ідентифікацію супровідних речовин в субстанції лактитолу моногідрату проводять методом РХ (2.2.29). До специфікованих домішок Eur.Ph. відносить домішки А (лактоза), В (лактулїтол), С (D-манїтол), D (галантїтол), Е (D-сорбітол). Детектування виконують за допомогою диференційної рефрактометрії при температурі 35°C.

Для приготування рухомої фази використовують воду для хроматографування Р, а випробовуваний розчин готують розчиненням субстанції у воді для хроматографування Р. Стандартні розчини готують наступним чином:

(а): розчиненням лактитолу моногідрату ФСЗ та гліцерину Р у воді для хроматографування Р; (b): розведенням стандартного розчину (а) у воді для хроматографування Р; (с): розведенням стандартного розчину (а) у воді для хроматографування Р.

Під час виконання фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ субстанції лактитолу нами виконана адаптація валідованих фармакопейних методик дослідження лактитолу моногідрату для аналізу субстанції лактитолу, які регламентовано Європейською Фармакопеєю та розроблені для методу РХ з метою визначення супровідних речовин у її складі. З урахуванням сучасних характеристик хроматографа Agilent 1200 та використання у хроматографічній процедурі колонок різної модифікації проведено варіювання умов хроматографування (температура колонки, швидкість потоку, рухома фаза) для виконання одного із завдань дослідження – створення умов хроматографування з максимальним захистом молекул випробовуваної субстанції від хімічної або термічної деградації.

**Мета роботи.** Адаптувати альтернативний метод хроматографування – метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) у аналіз випробовуваної субстанції лактитолу з метою виявлення неприпустимих домішок різного походження у її складі та умови хроматографування, модифікувати методики дослідження із забезпеченням захисту молекул субстанції лактитолу від різних видів деградації.

**Матеріали та методи.** Зразки субстанції лактитолу, фармакопейні стандартні зразки Eur.Ph. лактитолу моногідрату CRS batch 2 (Catalogue code L0129000, Batch Validity Statement, European Pharmacopoeia Reference Standards (CRS)&(BRP), Strasbourg, France); ВЕРХ, хроматограф Agilent 1200 з рефрактометричним детектором з колонкою SUPELCOGEL Ca, температура колонки 60°C–85°C; потік – 0,6 мл/хв; об'єм інжекції – 10 мкл; час хроматографування – 60 хв; для визначення домішок методом ВЕРХ використовували реактиви: ацетонітрил *P* (чистоти для ВЕРХ), воду для хроматографування *P* (чистоти для ВЕРХ), метанол *P* (чистоти для ВЕРХ), гліцерин *P* (чистоти для ВЕРХ); комп'ютерний аналіз виконували за програмою OpenLab CDS.

**Виклад основного матеріалу.** Серед регламентованих Eur.Ph. специфікованих домішок субстанції лактитолу підлягають контролю домішки А (лактоза), В (лактулітол), С (D-манітол), D (галантітол), Е (D-сорбітол). При визначенні домішок обов'язковим є їх нормування – для домішки В – 1.0 %, для інших домішок – 1.0 %, межа ігнорування вмісту домішок – 0.05 %.

Експериментальне дослідження виконували на хроматографі Agilent 1200 з рефрактометричним детектором та колонкою SUPELCOGEL Ca, як найбільш придатною для аналізу: температура колонки 60°C (з варіюванням до 85 °C), потік 0,6 мл/хв та об'єм інжекції – 10 мкл, час хроматографування – 60 хв.

Метод ВЕРХ та відповідне хроматографічне обладнання дозволяють проводити варіювання деяких параметрів хроматографування з метою захисту молекулярної структури субстанції: хроматографічна колонка була ефективною при температурі 60°C (при підвищенні до 85°C деградації структури не спостерігалось), швидкість потоку була достатньою із значенням 0,6 мл/хв, що не впливало негативно на перебіг хроматографування.

У якості рухомої фази використовували воду для хроматографування *P*. Запропоновано інші варіанти складу рухомої фази:

– Рухома фаза (1): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>CN (12:88, V/V), 28,87 мл;

– Рухома фаза (2): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>OH – CH<sub>3</sub>CN (10:5:85, V/V/V), 21,48 мл;

– Рухома фаза (3): H<sub>2</sub>O – CH<sub>3</sub>CN (20:80, V/V), 13,28 мл. Запропонована зміна температури колонки від 60 до 85°C.

Випробовувані та стандартні розчини готували наступним чином:

*Випробовуваний розчин (а):* 50 мг субстанції лактитолу розчиняли у воді для хроматографування *P*, доводили до 10 мл водою для хроматографування *P*.

*Випробовуваний розчин (b):* розводили 2 мл випробовуваного розчину (а) до 50 мл водою для хроматографування *P*.

Стандартний розчин (а): розчиняли 5 мг лактитолу моногідрату ФСЗ та 5 мг гліцерину *P* у воді для хроматографування *P* до 25 мл.

Стандартний розчин (b): розводили 1 мл стандартного розчину (а) до 100 мл водою для хроматографування *P*; розводили 5 мл стандартного розчину (а) до 100 мл водою для хроматографування *P*.

Стандартний розчин (с): розводили 2.5 мл стандартного розчину (а) до 10 мл водою для хроматографування *P*. Або – воду для хроматографування замінювали на один із запропонованих варіантів суміші розчинників.

Для визначення супутніх речовин методом ВЕРХ використовували наступні реактиви:

- метанол (чистоти для ВЕРХ),
- ацетонітрил (чистоти для ВЕРХ),
- вода (чистоти для ВЕРХ).

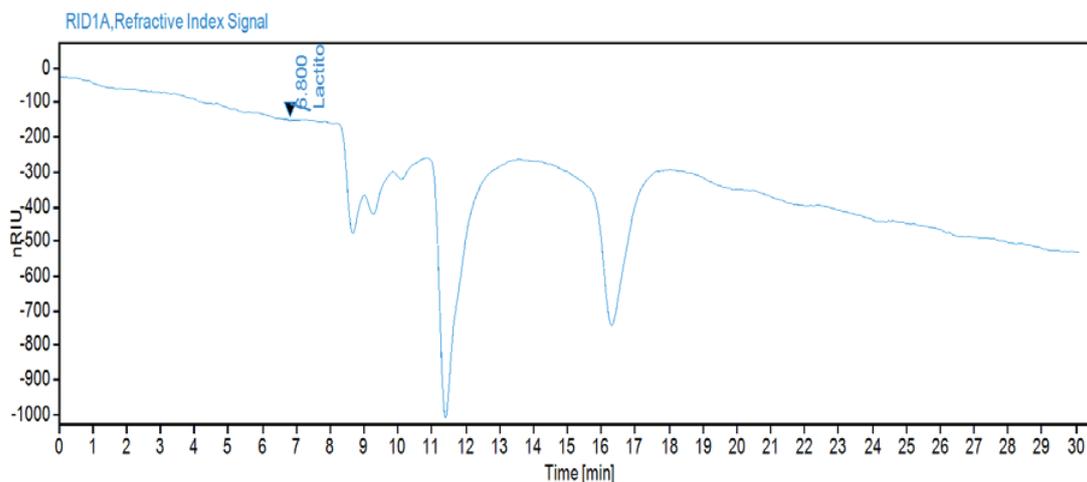
При дослідженні розчинів стандартних фармакопейних зразків Eur.Ph. лактитолу моногідрату CRS отримано наступні результати (табл. 1, рис. 1, 2).

Таблиця 1

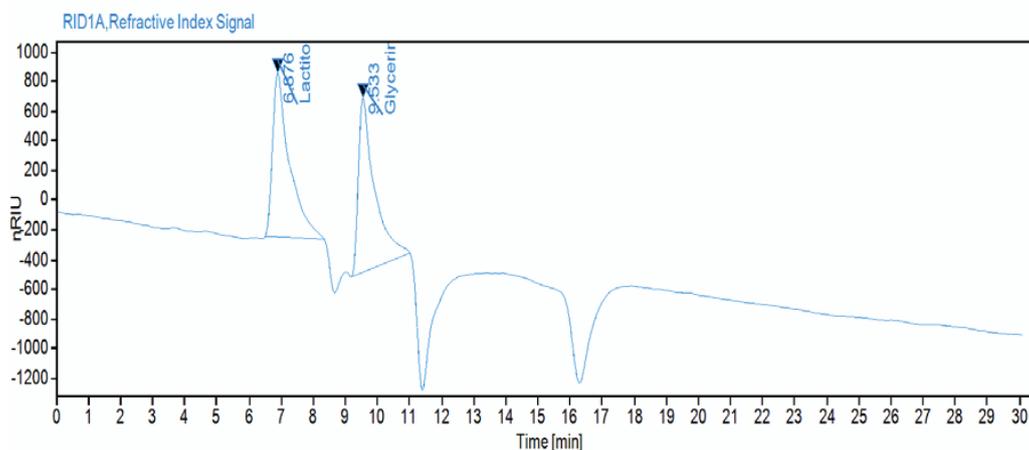
Розчини стандартні *b*, *c*.

	Стандартний розчин <i>b</i>		Стандартний розчин <i>c</i>	
	RT	Area	RT	Area
	6,800	59,837	6,876	62,047
	6,778	61,500	6,877	63,333
	6,794	59,467		
Середнє	6,789	59,268	6,869	62,690
SD*	0,093	1,083	0,070	0,909
RSD** (≤2.0%)	0,38%	1,80%	0,30%	1,45%

\*– RSD – відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2), \*\*– SD – стандартне відхилення, використовується для визначення RSD.



**Рис. 1. Хроматограма розчину стандартного фармакопейного зразку Eur.Ph. лактитолу моногідрату CRS b: Лактитол ( $R_t = 6,800$  хв)**



**Рис. 2. Хроматограма розчину стандартного фармакопейного зразку Eur.Ph. лактитолу моногідрату CRS c: Лактитол ( $R_t = 6,876$  хв), Гліцерин ( $R_t = 9,533$  хв)**

На (рис. 1, 2) представлено хроматограми розчинів стандартних фармакопейних зразків Eur.Ph. лактитолу моногідрату CRS:

При заміні рухомої фази – вода для хроматографування  $P$  на рухомі фази (1):  $H_2O - CH_3CN$  (12:88, V/V), 28,87 мл; (2):  $H_2O - CH_3OH - CH_3CN$  (10:5:85, V/V/V), 21,48 мл; (3):  $H_2O - CH_3CN$  (20:80, V/V), 13,28 мл та підвищенні температури колонки до  $85^\circ C$  записували хроматограми розчину випробовуваного зразку лактитолу.

При дослідженні розчинів випробовуваних зразків лактитолу при використанні рухомої фази (1) отримано наступні результати (табл. 2, рис. 3).

Отримані результати хроматографування випробовуваного зразку субстанції лактитолу представлено на (рис. 3).

Випробовувана субстанція не містить супровідних речовин, що свідчить про її високу ступінь очищення. Оскільки на хроматограмі розчину випробовуваного зразку субстанції лактитолу не виявлено домішок – продуктів деградації молекул лактитолу, можна зробити висновок, що запропоновані умови хроматографування є прийнятними і можуть бути рекомендовані для використання. Присутність на хроматограмі піку гліцерину ( $R_t = 15,786$  хв) пояснюється тим, що гліцерин використовують як допоміжну речовину для приготування фармацевтичних композицій лактитолу, тому був доданий попередньо до субстанції лактитолу.

Отримані значення часу утримування та площини аналітичних сигналів стандартних та випробовуваних субстанцій лактитолу близькі при

## Випробовувані зразки субстанції лактитолу, рухома фаза (1)

	Зразок 1		Зразок 2	
	RT	Area	RT	Area
	7,182	59,836	7,171	60,047
	7,184	60,545	7,275	58,333
	7,179	59,467		
Середнє	7,182	59,949	7,223	59,190
SD	0,095	1,083	0,089	0,987
RSD( $\leq 2.0\%$ )	0,42%	1,82%	0,39%	1,85%

\*- RSD – відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2),

\*\*- SD – стандартне відхилення, використовується для визначення RSD.

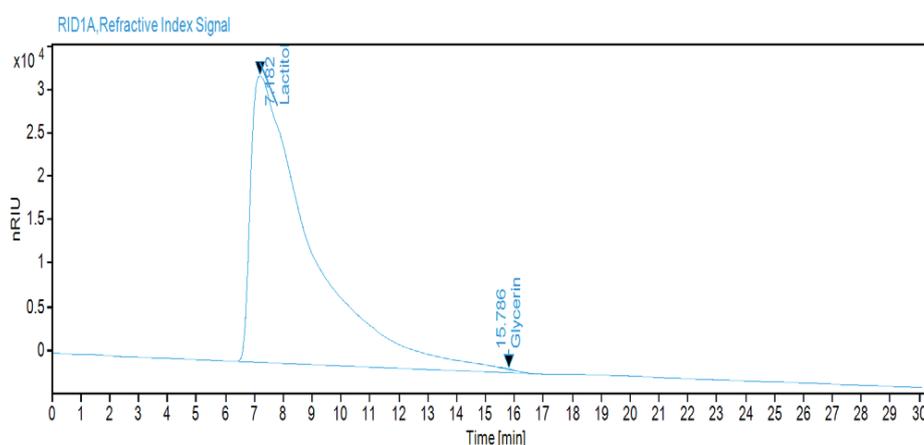


Рис. 3. Хроматограма розчину випробовуваного зразку: Лактитол ( $R_t = 7,182$  хв), Гліцерин ( $R_t = 15,786$  хв)

використання фармакопейного варіанту рухомої фази, що свідчить про прийнятність умов аналізу, та суттєво змінюються при використанні модифікованих рухомих фаз (фаза (1): для лактитолу з 6,800 хв до 7,182 хв ( $R_t$ ), для гліцерину 9,533 хв до 15,786 хв ( $R_t$ ), підвищенні температури колонки від 60 до 85°C.

#### Висновки:

1. Адаптовано умови хроматографування методом ВЕРХ субстанції лактитолу з метою визначення її чистоти та виявлення стійкості її молекул від деградацій у змінюваних умовах дослідження.

2. Запропонована система рухомих фаз із модифікацією складу і співвідношення їх компонентів: рухома фаза (1):  $H_2O - CH_3CN$  (12:88, V/V),

28,87 мл; рухома фаза (2):  $H_2O - CH_3OH - CH_3CN$  (10:5:85, V/V/V), 21,48 мл; рухома фаза (3):  $H_2O - CH_3CN$  (20:80, V/V), 13,28 мл.

3. Хроматографічно не підтверджено утворення продуктів хімічної та термічної деградації лактитолу – D-галактози ( $R_t = 11,228$ ) та D-сорбіту ( $R_t = 28,050$ ). Виявлена супровідна домішка гліцерину – допоміжна речовина у фармацевтичних композиціях лактитолу. Значення часу утримування та площини аналітичних сигналів (піків) випробовуваної субстанції лактитолу змінюються при використанні модифікованих рухомих фаз: для лактитолу з 6,800 хв до 7,182 хв ( $R_t$ ), для гліцерину 9,533 хв до 15,786 хв ( $R_t$ ) та при варіюванні значень температури колонки від 60 до 85°C.

#### Література:

1. Вельчинська Олена, Малюта Наталія. Застосування з варіацією параметрів експерименту методу ВЕРХ у фармацевтичному аналізі субстанції аскорбінової кислоти. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я. Міжрегіональна Академія управління персоналом*, Київ: 2025. Випуск 1 (19). С. 120–125. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-1>.

2. Губський Ю. І., Вельчинська О. В., Драпайло А. Б., Кобко О. С., Чумак Н. Є., Вільчинська В. В. Пошук фізіологічно активних гетероциклічних речовин як потенційних складових нових лікарських засобів. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2009. №4, С. 62–67.

3. Губський Ю. І., Вельчинська О. В. Синтез та дослідження біологічної активності нових N-заміщених [(фосфіно-тіадиазоліл)аміно] сукцинімідів. *Медична хімія*. 2008. Т.10(4), С. 5–11.
4. Ayyash M. et al. Characterization, bioactivities, and rheological properties of exopolysaccharide produced by novel probiotic *Lactobacillus plantarum* C70 isolated from camel milk. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. V. 144. P. 938–946. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.171.
5. Ayyash M. et al. Physicochemical, bioactive and rheological properties of an exopolysaccharide produced by a probiotic *Pediococcus pentosaceus* M41. *Carbohydrate Polymers*. 2020. V.229. P. 115462. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115462.
6. Chen Y.-C. et al. Monosaccharide composition influence and immunomodulatory effects of probiotic exopolysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. V.133. P. 575–582. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.04.109.
7. Chen Z.-Y. et al. Inhibitory effects of probiotic *Lactobacillus* on the growth of human colonic carcinoma cell line HT-29. *Molecules*. 2017. V.22(1). P. 107. DOI: 10.3390/molecules22010107.
8. Di W. et al. Physicochemical characterization and antitumour activity of exopolysaccharides produced by *Lactobacillus casei* SB27 from yak milk. *Carbohydrate Polymers*. 2017. V.171. P. 307–315. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.03.018.
9. Yuwei Zhang, Yu Qiao, Xiaoqing Xu, Qing Peng, Jinwei Ren, Lan Ma, Dandan Tian, Yuxin Gong, Deqin Feng, Bo Shi, In vitro fermentation of epilactose and epilactitol by human faecal microbiota. *International Dairy Journal*, 2023. 144. 105697. DOI: 10.1016/j.idairyj.2023.105697.
10. Yuan Yue, Ditte S. G. Nielsen, Sofia D. Forssten, Knud Erik B. Knudsen, Markku T. Saarinen, Arthur C. Ouwehand, Stig Purup, Effects of Colonic Fermentation Products of Polydextrose, Lactitol and Xylitol on Intestinal Barrier Repair In Vitro, *Applied Sciences*. 2021. 11 (9). 4174. DOI: 10.3390/app11094174.
11. European Pharmacopoeia. (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: *EDQM*. 2023. Vol. III. P. 3191–3193.
12. Livingstone K. M., Ramos Lopez O., Pérusse L., Kato H., Ordovas J. M., Martínez J. A. Precision nutrition: a review of current approaches and future endeavors. *Trends Food Sci. Technol.* 2022. N 128. P. 253–264.
13. Martínez-Monteagudo S., Enteshari M., Metzger L. Lactitol: Production, properties, and applications. *Trends in Food Science & Technology*. 2019. V.83. P. 181–191. DOI: 10.1016/j.tifs.2018.11.020.
14. Rajoka M. S. Riaz et al. Functional characterization and biotechnological potential of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from human breast milk. *LWT – Food Science and Technology*. 2018. V.89(1). P. 638–647. DOI: 10.1016/j.lwt.2017.11.034.
15. Shuo Yuan, Yong-Qiang Luo, Jia-Hui Zuo, Hui Liu, Fang Li, Bin Y. New drug approvals for 2020: Synthesis and clinical applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. V.215. P. 113284. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113284.
16. Vitlic A. et al. Isolation and characterization of a high molecular mass  $\beta$ -glucan from *Lactobacillus fermentum* Lf2 and evaluation of its immunomodulatory activity. *Carbohydrate Research*. 2019. V. 467. P. 44–52. DOI: 10.1016/j.carres.2019.03.003.
17. Wang J. et al. In vitro immunomodulatory effects of acidic exopolysaccharide produced by *Lactobacillus planetarium* JLAU103 on RAW264.7 macrophages. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. V. 156. P. 1308–1315. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.11.169.
18. Welchinska O., Nizhenkovska I., Meleshko R. Suchasni pidkhody do farmatsevychnoho analizu metodom VERKH alkaloyidu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Phytotherapy. Journal*. 2024. №3. P. 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168.
19. Abiru S., Kugiyama Y., Suehiro T., Motoyoshi Y. et al. (2025). Lactitol may improve the prognosis of hepatocellular carcinoma through the proliferation of Megasphaera as well as well Bifidobacterium. *Front. Med. Sec.* Vol.12. e1567849. Doi: 10.3389/fmed.2025.1567849/.

Дата надходження статті: 23.07.2025

Дата прийняття статті: 20.08.2025

Опубліковано: 14.11.2025