

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Рекомендована д.ф.н., професором П.Д.Пашинсьвим

УДК 615.276:615.28:615.451.232:638.1

### ВИВЧЕННЯ РОЗЧИННОСТІ АМІКАЦИНУ У ЗМІШАНИХ РОЗЧИННИКАХ

В.О.Доровський, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

**Досліджено процес розчинення амікацину у змішаних розчинниках поліетиленоксид-400 — вода. Встановлено, що розчинність амікацину міняється в широких межах залежно від складу розчинника і температури. Розраховані температурні коефіцієнти розчинення амікацину, які зростають зі збільшенням вмісту ПЕО-400 і проходять через виражений максимум.**

Гідрофільні неводні розчинники (ГНР) як допоміжні речовини широко використовують у виробництві фармацевтичних препаратів для місцевого застосування. Притаманні їм властивості дозволяють суттєво поліпшувати основні технологічні та біофармацевтичні характеристики препарату [3, 6, 7, 8, 9]. ДФУ відносить до ГНР такі речовини, як етанол, ізопропанол, макроголі 200-600, пропіленгліколь, пропіленкарбонат, гліцерин, диметилсульфоксид та ін. [2, 13]. Найчастіше основною метою введення ГНР до складу основи є підвищення розчинності певних гідрофобних речовин, які бажано ввести до складу водної фази. Деякі з них можуть відігравати роль пом'якшувальних, зволожувальних чи структуроутворюючих допоміжних речовин, пенетраторів або солюбілізаторів (для активної речовини і/або для допоміжних компонентів, наприклад, консервантів). ГНР змінюють щільність просторового розташування алкільних ланцюгів у міцелах неіоногенних та іоногенних ПАР. Характер зміни мікро-в'язкості неполярної частини міцел зумовлений двома протилежними факторами: збільшенням змочувальної здатності дисперсійного середовища та частковою дегідратацією міцел під дією розчинників. За їх допомогою можливо, наприклад, зменшити в'язкість розчинів ПАР або змінити температуру їх помутніння. В емульсійних лікарських формах типу о/в, стабілізованих двома ПАР з високим та низьким значенням ГЛБ, неводні розчинники знижують щільність укладання алкіль-

них ланцюгів ПАР у рідиннокристалічних фазах. Внаслідок цього зменшується величина критичного ГЛБ та збільшується структурна в'язкість в емульсіях, які мають коагуляційну структуру. Крім того, ГНР впливають на морозовитривалість і осмотичні властивості основ, швидкість їх висихання, а також на всмоктуваність діючих речовин [12].

У технології лікарських засобів велике значення має знання розчинності лікарської субстанції в розчинниках різної хімічної природи. Як правило, більшість лікарських речовин є гідрофобними органічними сполуками, що викликає утруднення при створенні лікарських препаратів у вигляді мазей, пін і емульсій. У зв'язку з цим дослідження розчинності лікарських речовин в неводних розчинниках, здатних гомогенізувати сполуки як гідрофобної, так і гідрофільної природи, є одним з головних етапів створення високоефективних і недорогих ліків.

Як відомо, антибіотики-аміноглікозиди, які випускаються у вигляді солей, дуже важко розчиняються в неводних гідрофільних розчинниках, тому дослідження розчинності цих сполук є важливим етапом створення лікарських препаратів.

У роботі досліджена розчинність антибіотика амікацину у змішаних розчинниках поліетиленоксид-400 — вода (ПЕО-вода) по всьому діапазону концентрацій змішаного розчинника і в діапазоні температур 288,15 — 328,15 К.

#### Експериментальна частина

Змішані розчинники ПЕО — вода готувалися гравіметричним методом. Розчинність амікацину визначали спектральним методом, оптичну густину вимірювали в УФ-області при 350 нм на спектрофотометрі "Specord". Похибка визначення розчинності амікацину при довірчій вірогідності 0,95 складала 2,5-3%. Рівновага встановлювалася протягом 14 днів. При цьому підвищення температури сприяє прискоренню досягнення стану рівноваги.

Розчинність амікацину в системі поліетиленоксид-400 — вода, моль/л

Масова частка ПЕО-400	Температура, К				
	288,15	298,15	308,15	318,15	328,15
0,000	$9,01 \cdot 10^{-5}$	$1,10 \cdot 10^{-4}$	$1,29 \cdot 10^{-4}$	$1,84 \cdot 10^{-4}$	$2,25 \cdot 10^{-4}$
0,111	$8,89 \cdot 10^{-5}$	$1,23 \cdot 10^{-4}$	$1,71 \cdot 10^{-4}$	$2,49 \cdot 10^{-4}$	$3,08 \cdot 10^{-4}$
0,206	$9,81 \cdot 10^{-5}$	$1,46 \cdot 10^{-4}$	$2,40 \cdot 10^{-4}$	$3,66 \cdot 10^{-4}$	$6,02 \cdot 10^{-4}$
0,313	$1,70 \cdot 10^{-4}$	$3,24 \cdot 10^{-4}$	$4,83 \cdot 10^{-4}$	$8,49 \cdot 10^{-4}$	$1,56 \cdot 10^{-3}$
0,515	$6,12 \cdot 10^{-4}$	$1,30 \cdot 10^{-3}$	$2,55 \cdot 10^{-3}$	$4,60 \cdot 10^{-3}$	$7,94 \cdot 10^{-3}$
0,612	$2,32 \cdot 10^{-3}$	$4,72 \cdot 10^{-3}$	$7,47 \cdot 10^{-3}$	$1,34 \cdot 10^{-2}$	$2,46 \cdot 10^{-2}$
0,707	$8,95 \cdot 10^{-3}$	$1,58 \cdot 10^{-2}$	$2,18 \cdot 10^{-2}$	$3,54 \cdot 10^{-2}$	$6,46 \cdot 10^{-2}$
0,800	$3,38 \cdot 10^{-2}$	$5,26 \cdot 10^{-2}$	$7,41 \cdot 10^{-2}$	$1,00 \cdot 10^{-1}$	$1,58 \cdot 10^{-1}$
0,889	$1,04 \cdot 10^{-1}$	$1,58 \cdot 10^{-1}$	$2,34 \cdot 10^{-1}$	$3,39 \cdot 10^{-1}$	$4,06 \cdot 10^{-1}$
1,000	0,50	0,70	1,01	1,37	1,90

### Результати та їх обговорення

Одержані результати представлені в таблиці.

Аналіз одержаних даних показав, що розчинність змінюється в широких межах залежно від складу розчинника і температури. Знайдено, що розчинність досліджуваної речовини не є лінійною функцією складу розчинника.

Як видно з рис. 1, ізотерма логарифма розчинності амікацину в системі ПЕО — вода не має екстремумів. На ізотермі логарифма розчинності амікацину можна виділити дві ділянки:

1. Область невеликих добавок неводного розчинника до води, де розчинність мало залежить від складу розчинника, характерна для низьких температур.

2. Область змішаних асоціатів ПЕО — вода, де спостерігається різке зростання розчинності аж до розчинності в чистому ПЕО-400.

Такий перебіг залежності свідчить про вплив на розчинність амікацину складного характеру взаємодій в змішаному розчиннику вода — ПЕО-400. Численні літературні дані [1, 4, 5, 10, 11] свідчать про те, що в системі ПЕО — вода при невеликих добавках неводного компонента до води відбуваються явища, що становлять конкуренцію процесу розчинення третього компонента. Звичайно такі процеси приводять до виникнення на ізотермах розчинності мінімуму. В даному випадку через наявність у молекулі амікацину великого гідрофобного аніона спостерігається не мінімум, а лише невелике плато, яке зі зростанням температури зникає.

З даних про температурну залежність розчинності амікацину розраховані температурні коефіцієнти розчинення (ТКР). Як видно з рис. 2, залежності ТКР досліджених сполук від складів

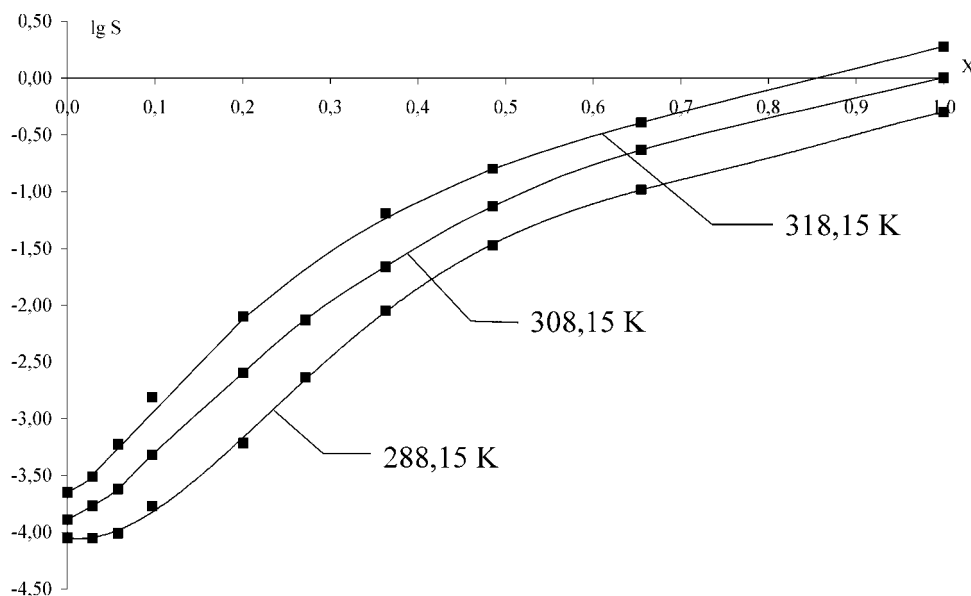


Рис. 1. Залежність  $\lg S$  (моль/л) амікацину від складу розчинника вода — поліетиленоксид-400 в інтервалі температур 288,15 К — 328,15 К, X — молярна частка поліетиленоксиду-400.

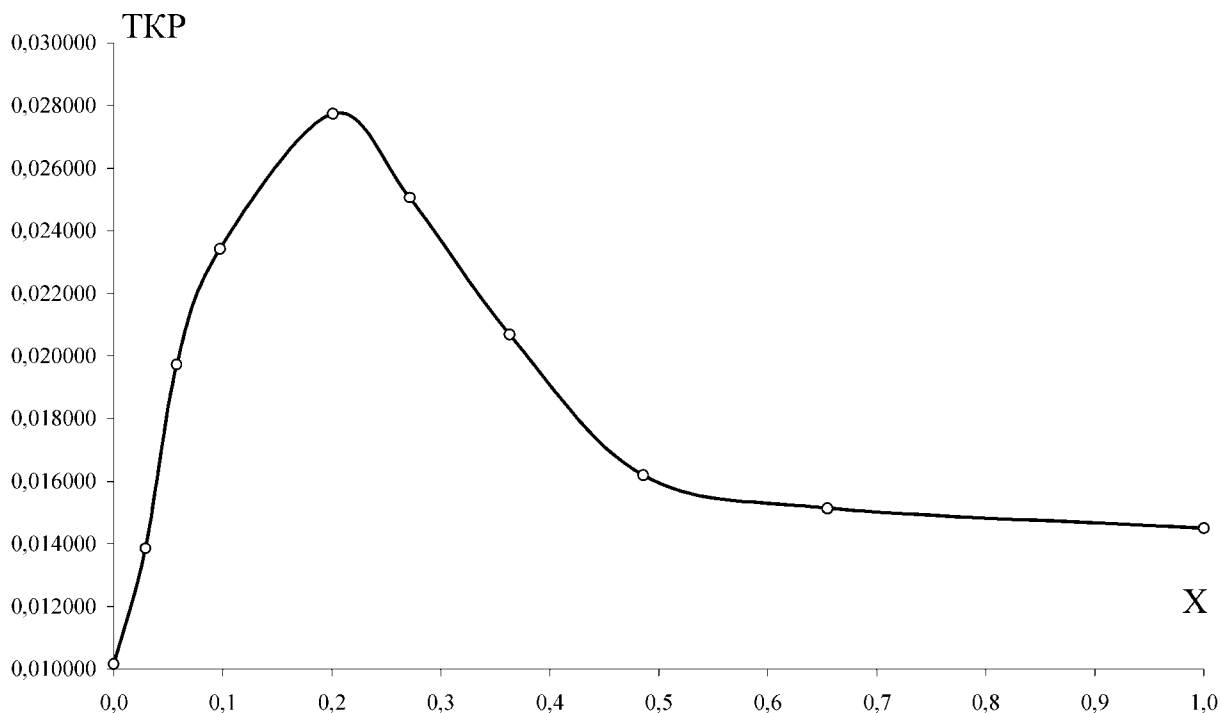


Рис. 2. Температурні коефіцієнти розчинення (ТКР) амікацину в змішаному розчиннику вода — поліетиленоксид-400, Х — молярна частка поліетиленоксиду-400.

змішаних розчинників нелінійні і мають різний характер залежності від складу.

ТКР зростають зі збільшенням вмісту ПЕО-400 і проходять через чітко виражений максимум. Відомо, що ТКР залежать від того, наскільки сильно структура розчинника змінюється при впровадженні речовини в розчинник і від його первинного стану. Чим більше міняється початкова структура розчинника при впровадженні речовини, що розчиняється, тим більше повинен бути ТКР.

Таким чином, окрім самостійного інтересу дослідження розчинності третьої речовини в змішаному розчиннику дозволяє робити висновки про характер міжчастинкових взаємодій в змішаному розчиннику.

Дані експерименту були нами враховані при розробці складу та технології комбінованої мазі з амікацином для застосування на першій фазі раннього процесу.

#### ВИСНОВКИ

1. На підставі проведених досліджень визначені умови розчинення амікацину у змішаних розчинниках поліетиленоксид-400 — вода.

2. Встановлено, що розчинність амікацину змінюється в широких межах залежно від складу розчинника і температури.

3. Розраховані температурні коефіцієнти розчинення амікацину, які зростають зі збільшенням вмісту ПЕО-400 і проходять через виражений максимум.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние состава и температуры смешанного растворителя на растворимость лекарственных веществ / О.Ю.Сытник, А.П.Красноперова, В.А.Лебединец, Е.В.Гладух // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. III Всерос. конф. мол. уч. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 2001. — С. 61.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр." — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посіб. / Ф.Жогло, В.Возняк, В.Попович, Я.Богдан. — Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. — 95 с.
4. Орловецька Н.Ф. Гідрофільні неводні розчинники у технології мазей // Наука і соціальні проблеми суспільства: медицина, фармація, біотехнологія: Тези доп. III Міжнар. наук.-практ. конф. — Ч. I. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — С. 228.
5. Перцев І.М., Башура Г.С., Сало Д.П. та ін. // Фармац. журн. — 1972. — №6. — С. 15-21.
6. Перцев И.М., Зупанец И.А., Шевченко Л.Д. и др. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: В 2-х т. / Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФаУ, 1999. — Т. 2. — 431 с.

7. Структура дисперсных систем и свойства мягких лекарственных средств / Н.А.Ляпунов, В.П.Георгиевский, Е.П.Безуглая, Ю.М.Столпер, А.А.Зинченко, Т.Н.Пуховая // Наукові основи розробки лікарських препаратів: Матер. наук. сесії відділення хімії НАН України, 9-11 червня 1998 р. — Х.: Основа, 1998. — С. 427-430.
8. Bowman P., Maloney J. // *J. of the Amer. Acad. of Dermatol.* — 2002. — Vol. 46, №6. — P. 907-913.
9. Kata M., Aigne Z. // *Acta Pharm. Hungarica.* — 1998. — №2. — P. 107-112.
10. Jackson K., Young D., Pant S. // *Pharmac. sci. and technol. today.* — 2000. — Vol. 3, №.10. — P. 336-345.
11. Naik A., Kai T. // *Pharmac. Technol.* — 1990. — Vol. 14, №9. — P. 134-138.
12. Rebelo M.L., Pika M.E. // *Drug Dev. and Ind. Pharm.* — 1998. — №7. — P. 727-730.
13. *United States Pharmacopoeia 24-NF 19, Through Supplement Two.* — *The United States Pharmacopoeias Convention Inc, 2000.* — *On-line Version.*

УДК 615.276:615.28:615.451.232:638.1

**ИЗУЧЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ АМИКАЦИНА В СМЕШАННЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ**

В.А.Доровской, А.И.Тихонов

Исследован процесс растворения амикацина в смешанных растворителях полиэтиленоксид-400 — вода. Установлено, что растворимость амикацина меняется в широких пределах в зависимости от состава растворителя и температуры. Рассчитаны температурные коэффициенты растворения амикацина, которые растут с увеличением содержания ПЭО-400 и проходят через выраженный максимум.

UDC 615.276:615.28:615.451.232:638.1

**THE SOLUBILITY STUDY OF AMIKACINE IN THE MIXED SOLVENTS**

V.A.Dorovskoy, A.I.Tikhonov

The process of amikacine dissolution in the polyethylene oxide-400 — water mixed solvents has been researched. The solubility of amikacine has been shown to change in a wide range depending on the solvent's composition and the temperature. The temperature coefficients for amikacine dissolution, which grow with the increase of PEO-400 content and pass through the marked maximum, have been calculated.

Довідник "ВФ"

**Вийшов з друку навчальний посібник**

**Основи економіки та системи обліку у фармації:**

**Навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С.Немченко, Г.Л.Панфілова, В.М.Чернуха, С.В.Огарь, О.К.Єрко, Р.І.Подколзіна, С.Г.Калайчева, А.А.Котвіцька, Л.В.Галій, І.В.Жирова, Л.Є.Шульженко. За ред. А.С.Немченко. — Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2005. — 504 с.**

Розглянуті основні теоретичні положення сучасних методів аналізу та планування торгово-фінансової діяльності у фармації, механізмів і методів ціноутворення на лікарські засоби, організації системи обліку та звітності суб'єктів господарювання, принципів оподаткування у фармації.

Призначений для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів, а також може бути корисним працівникам практичної фармації.