

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ТА ВИВЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ГЕЛЮ

*Батал Л., Редько Н. Р., Українська Х. Р., Курченко Д. Ю., Коноваленко І. С.,
Ковальова Т. М., Крюкова А. І.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Імпортозаміщення є одним з ключових напрямків фармацевтичної розробки з метою розширення асортименту лікарських форм діючих речовин, що вже використовуються, спрямованих на скорочення побічних ефектів діючих речовин і підвищення зручності їх застосування. При цьому лікарські засоби повинні забезпечувати швидке та повне вивільнення діючих речовин із лікарських форм та проникнення діючих речовин в орган-мішені, у тому числі при місцевому застосуванні.

При розробці лікарського препарату з антибактеріальною дією великий акцент приділяється спектру антимікробних ефектів та резистентності у патогенних бактерій до діючих речовин. Високий рівень антибіотикорезистентності сучасних мікроорганізмів обмежує застосування багатьох речовин, що діють. Тому актуальним завданням є розробка протимікробних лікарських препаратів з механізмом дії, відмінним від такого у антибіотиків, з доведеною ефективністю та зручними для застосування. До таких препаратів належать лікарські препарати на основі похідних нітрофурану.

Фуразолідон відноситься до класу похідних нітрофурану, що мають високу антимікробну активність з низьким рівнем резистентності до них у мікроорганізмів. [1]. Виходячи з даних джерел літератури, фуразолідон набув широкого поширення на сучасному фармацевтичному ринку і застосовується для лікування інфекційних захворювань, спричинених грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами. В Україні та Марокко проведено дослідження, в ході яких вивчалася можливість введення фуразолідону у лікарські форми для зовнішнього застосування [2]. Однак через дуже погану розчинність діючої речовини у воді (1:25000) на сьогоднішній день фуразолідон застосовується зовнішньо тільки у вигляді водного розчину, що отримується з таблеток при тривалому нагріванні. [3]. М'які лікарські форми, що містять фуразолідон, відсутні на сучасному вітчизняному фармацевтичному ринку.

Мета дослідження. Розроблення технології та дослідження гелю фуразолідону в концентрації 0,004 %, 0,006 % та 0,008 %.

Методи дослідження. Інформаційно-розшукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні.

Основні результати. Списком авторів проведено дослідження щодо покращення розчинності у воді із застосуванням методу твердої дисперсії [4]. Розробка складу та технології м'якої водорозчинної лікарської форми з вмістом твердої дисперсії фуразолідону є актуальною та перспективною.

Раніше отримані та досліджені тверді дисперсії фуразолідону з поліетиленгліколем та полівінілпіролідом у співвідношеннях: 1:2, 1:4, 1:6 та 1:8 [1]. Встановлено, що для більш ефективного зростання розчинності (у 1,65 рази) та швидкості розчинення (у 1,90–2,97 разів) слід використовувати тверді

дисперсії фуразолідону з ПВП–24000, взяті у співвідношенні 1:6. Використання комплексу фуразолідон–ПВП призводить до утворення водорозчинних міжмолекулярних сполук, що дозволяє підвищити розчинність фуразолідону та, ймовірно, біодоступність діючої речовини.

Фуразолідон у вигляді твердої дисперсії в комплексі з полімером-носієм має підвищену розчинність і дозволяє суттєво спростити технологію отримання водорозчинних лікарських форм цієї діючої речовини – гелів для зовнішнього застосування. Використання твердої дисперсії фуразолідону дозволяє підвищити ефективну концентрацію діючої речовини в лікарській формі та визначає можливість введення фуразолідону в гелі у більшій концентрації.

Розробка зразків гелю фуразолідону проводилася в трьох концентраціях - 0,004, 0,006 і 0,008 %. Концентрація 0,004 % описана в літературі як терапевтична для цієї діючої речовини і відповідає розчинності у воді (1: 25000). З метою збільшення терапевтичної ефективності та на підставі проведених раніше досліджень щодо збільшення розчинності діючої речовини у воді [5] є можливим отримання лікарської форми з концентрацією 0,006 %. Діюча речовина вводиться до гелевої основи у вигляді розчину твердої дисперсії з полімером-носієм, який дозволяє збільшити розчинність діючої речовини в 165 разів. Зроблено спробу введення фуразолідону в концентрації 0,008 % у вигляді розчину твердої дисперсії з ПВП для оцінки ймовірності збереження більш високої концентрації діючої речовини в часі в пружно-в'язких системах гелів.

З метою підтвердження стабільності досліджуваних показників якості та збереження рівня концентрації діючої речовини розроблені зразки були піддані повторним аналогічним дослідженням через 2 тижні зберігання при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %. Досліджували показники якості гелів: опис, однорідність, рН, ідентифікація, кількісне визначення вмісту фуразолідону (таблиця 1, 2).

Таблиця 1

Показники якості розроблених зразків гелів фуразолідону через 2 тижні зберігання ($n = 5, P = 95 \%$)

№ зр.	Зовнішній вигляд	Однорідність	Ідентифікація	pH ($\bar{X}_{\text{ср}} \pm \Delta\bar{X}$)
1.1	Прозора	+	+	$6,04 \pm 0,16$
1.2	желеподібна маса	+	+	$6,02 \pm 0,10$
1.3	світло-жовтого кольору	–	+	$6,05 \pm 0,12$
1.4	Мутна	+	+	$7,20 \pm 0,23$
1.5	желеподібна маса	+	+	$7,02 \pm 0,18$
1.6	жовто-жовтогарячого кольору	–	+	$7,04 \pm 0,26$
1.7	Мутна	+	+	$7,14 \pm 0,21$
1.8	желеподібна маса	+	+	$7,10 \pm 0,28$
1.9	оранжевого кольору	–	+	$7,23 \pm 0,24$

При повторному дослідженні органолептичних показників якості зразків встановлено, що зразки № 1.4–1.9 не відповідають вимогам нормативної документації на вигляд. Гелі фуразолідону № 1.4–1.6, що містять допоміжну речовину гліцерин у концентрації 5 % мас. змінюють забарвлення на помаранчеву та каламутніють. Гелі фуразолідону № 1.7-1.9, що містять гліцерин 10 % мас. також каламутніють, змінюють забарвлення. Таким чином, при повторному дослідженні встановлено, що введення допоміжної речовини гліцерину негативно впливає на органолептичні властивості розроблених зразків гелів фуразолідону..

У зразках гелів фуразолідону № 1.3, 1.6 та 1.9 з концентрацією 0,008 % при мікроскопічному дослідженні через 2 тижні зберігання виявляються видимі частки діючої речовини. Дані свідчать про перекристалізації діючих речовин у процесі зберігання, що підтверджує неможливість створення гелю зі стабільною концентрацією діючої речовини 0,008 %.

Значення рН у зразках гелів фуразолідону № 1.1–1.3 не змінюється. У зразках № 1.4-1.9, що містять гліцерин, значення рН збільшується до значень 7,02–7,23 (таблиця 1).

Результати кількісного визначення фуразолідону свідчать про збереження рівня вмісту фуразолідону у зразках гелів фуразолідону 0,004 та 0,006 % (таблиця 2).

Таблиця 2

Результати кількісного вмісту фуразолідону у розроблених зразках гелів через 2 тижні зберігання (n = 5, P = 95 %)

№ зразка	Вміст фуразолідону, г/л	Вміст фуразолідону, %
1.1	3,975 ± 0,086	99,375 ± 2,164
1.2	6,031 ± 0,045	100,517 ± 0,746
1.3	6,566 ± 0,187	82,075 ± 2,848
1.4	4,035 ± 0,095	100,875 ± 2,354
1.5	6,025 ± 0,104	100,417 ± 1,726
1.6	6,575 ± 0,187	82,188 ± 2,844
1.7	4,018 ± 0,102	100,450 ± 2,539
1.8	6,017 ± 0,146	100,283 ± 2,376
1.9	6,003 ± 0,215	75,038 ± 3,582

Зміна вмісту діючої речовини у даних зразках через 2 тижні зберігання становить не більше 1 %. У зразках гелів із концентрацією 0,008 % знижується кількість діючої речовини з $6,394-6,990 \times 10^{-4}$ г/л до $6,003-6,575 \times 10^{-4}$ г/л.

Таким чином встановлено, що введення гліцерину до складу гелів фуразолідону небажане, тому що в ході експерименту з часом порушується сталість показників якості гелів фуразолідону. Також не вдається за рахунок використання в'язкопружного середовища домогтися збереження концентрації діючої речовини в м'якій лікарській формі, що перевищує розчинність твердої дисперсії діючої речовини в 1,65 рази.

На підставі отриманих даних проведено скринінг серед складів гелів із твердої дисперсії фуразолідону з концентрацією діючої речовини 0,004, 0,006 та 0,008 %. Встановлено, що зразок гелю №1.1 (0,004 %) та зразок гелю №1.2 (0,006 %) мають показувати задовільні результати за всіма досліджуваними характеристиками якості. Дані зразки відібрано для подальших досліджень стабільності методом довгострокових випробувань.

Методом рівноважного діалізу через напівпроникну мембрану вивчали ступінь і швидкість вивільнення фуразолідону із зразків гелів № 1.1 та 1.2, які мають задовільні показники.

Для порівняння наведено дані вивільнення із зразка № 1.3, де розчинність фуразолідону перевищена, частина діючих речовин піддається перекристалізації і є в основі в нерозчиненому вигляді. У таблиці 3 представлені дані звільнення діючої речовини у відсотковому співвідношенні.

Таблиця 3

Вивільнення фуразолідону з розроблених гелів (n = 5, P = 95 %)

№ зразка (зміст фуразолідону)	Вивільнення фуразолідону, %						
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год
1.1 (0,004 %)	12,16	16,64	22,57	28,78	30,95	35,45	39,90
1.2 (0,006 %)	13,45	17,84	24,37	29,10	32,38	36,10	36,92
1.3 (0,008 %)	9,22	12,43	17,86	22,63	26,26	29,78	31,76

* % вивільнення діючої речовини розрахований за фактичним вмістом фуразолідону у зразці

Для коректного порівняння між собою показників вивільнення з гелів із різними концентраціями діючої речовини розраховували концентрацію фуразолідону, створену в діалізі гелів з часом (таблиця 4).

Таблиця 4

Вивільнення фуразолідону з розроблених гелів (n = 5, P = 95 %)

№ зразка (зміст фуразолідону)	Концентрація фуразолідону в діалізаті $\times 10^{-4}$, г/л						
	0,5 год	1 год	2 год	3 год	4 год	5 год	6 год
1.1 (0,004 %)	0,426	1,192	1,463	1,662	1,884	1,897	2,010
1.2 (0,006 %)	0,742	1,550	1,968	2,279	2,591	2,701	2,720
1.3 (0,008 %)	0,746	1,538	2,022	2,450	2,823	2,920	3,141

Висновки. Розроблено технології виготовлення гелю з фуразолідонем з концентрацією діючої речовини 0,004, 0,006 та 0,008 %. Вперше використано технологічний прийом твердої дисперсії з полівінілпіролідонем-24000 для вирішення проблеми нерозчинності у воді фуразолідону. На підставі отриманих даних проведено скринінг серед зразків гелів із твердої дисперсії фуразолідону з концентрацією діючої речовини 0,004, 0,006 та 0,008 %. Встановлено, що зразок гелю №1.1 (0,004 %) та зразок гелю №1.2 (0,006 %) мають показувати задовільні результати за всіма досліджуваними характеристиками якості. Дані зразки відібрано для подальших досліджень стабільності методом довгострокових

випробувань. У ході дослідження встановлено, що досліджувані зразки гелів фуразолідону є агрегатно стійкими системами.

Список літератури

1. Gong J, Li J, Yuan H, Chu B, Lin W, Cao Q, Zhao Q, Fang R, Li L, Xiao G. Determination of four nitrofurans metabolites in gelatin Chinese medicine using dispersive solid phase extraction and pass-through solid phase extraction coupled to ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020 Jun 1;1146:122018. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122018. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32334390.
2. Беляцкая А. В. Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолідона. А. В. Беляцкая, А. О. Елагина, И. М. Кашликова [и др.]. Сборник материалов XXVI Национального конгресса «Человек и лекарство». 8-11 апреля 2019 г.
3. Кухтенко Г. П. Реологические исследования мягких лекарственных средств / Г. П. Кухтенко, А. С. Кухтенко, Э. Н. Капсальямова [и др.]. Медицина. 2014. №1. С. 6 – 9.
4. Konovalenko I. S., Karpenko M. O. Development of soft dosage form based on polymers of acrylic acid in combination with antimicrobial agents derived from nitrofurans. Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: material IX international scientific-practical conference, which is dedicated to the 45th anniversary of the Department of pharmaceutical technology of drugs (Kharkiv, 11-12 November 2021). Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 20.
5. Державна Фармакопея України. Доповнення 1. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

References

1. Gong J, Li J, Yuan H, Chu B, Lin W, Cao Q, Zhao Q, Fang R, Li L, Xiao G. Determination of four nitrofurans metabolites in gelatin Chinese medicine using dispersive solid phase extraction and pass-through solid phase extraction coupled to ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2020 Jun 1;1146:122018. doi: 10.1016/j.jchromb.2020.122018. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32334390.
2. Belyatskaya A. V. Izucheniye vliyaniya tvordykh dispersiy s polietilenglikolem na rastvorimost' furazolidona. A. V. Belyatskaya, A. O. Yelagina, I. M. Kashlikova [i dr.]. Sbornik materialov KHKHVI Natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». 8-11 aprelya 2019 g.
3. Kukhtenko G. P. Reologicheskiye issledovaniya myagkikh lekarstvennykh sredstv / G. P. Kukhtenko, A. S. Kukhtenko, E. N. Kapsalyamova [i dr.]. Meditsina. 2014. №1. S. 6 – 9.
4. Konovalenko I. S., Karpenko M. O. Development of soft dosage form based on polymers of acrylic acid in combination with antimicrobial agents derived from nitrofurans. Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: material IX international scientific-practical conference, which is dedicated to the 45th

anniversary of the Department of pharmaceutical technology of drugs (Kharkiv, 11-12 November 2021). Kh.: NUPh Publishing House, 2021. P. 20.

5. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny. Dopovnennya 1. DP «Ukrayins'kyu naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kykh zasobiv». 2–e vyd. Kharkiv : Derzhavne pidpryyemstvo «Ukrayins'kyu naukovyy farmakopeyny tsestr yakosti likars'kykh zasobiv», 2016. 360 s.

ВИЗНАЧЕННЯ МАПРОТИЛІНУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Баярка С.В., Карпушина С.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Мапротилін (*N*-метил-9,10-етанантрацен-9(10*H*)-пропанамін) - чотирьохциклічний антидепресант з групи інгібіторів зворотнього захвату норадреналіну (ІЗЗН). Препарат відноситься до антидепресантів першого ряду, фармакотерапію якими рекомендовано супроводжувати терапевтичним лікарським моніторингом. Токсичні концентрації мапротиліну в крові, які асоціювались з серйозними побічними ефектами, знаходились у межах 0,237-0,800 мг/л. Смертельні концентрації мапротиліну в крові, зареєстровані у різних випадках фатальних отруєнь, становили від 1,3 мг/л до 44,5 мг/л препарату. Описано летальний випадок отруєння мапротиліном при надходженні 4,5–6 г препарату *per os*, аналітичну діагностику інтоксикації було проведено методом ГРХ з нітроген-фосфорним детектором.

Мета дослідження. Розробка методики визначення мапротиліну методом вискоелективної рідинної хроматографії з мультитхвильовим УФ-спектрофотометричним детектуванням, придатної для мети біоаналітичних досліджень.

Методи дослідження. Хроматографування стандартних розчинів мапротиліну в метанолі проводили на мікроколоночному хроматографі з мультитхвильовим УФ-спектрофотометричним детектором; колонка з оберненою фазою C_{18} ; елюент А: 0,2 М перхлорат літію – 0,005 М перхлоратна кислота, елюент Б: ацетонітрил, режим елюювання – градієнтний (від 5 % Б до 100 % Б за 4 хв, 100 % Б протягом 3 хв); швидкість подачі елюента 100 мкл/хв; температура термостата колонки 40° С. Детектування проводили при 8 довжинах хвиль: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280, 300 нм.

Основні результати. У вказаних умовах час утримування мапротиліну складав $t_R=22,19\pm 0,03$ хв. ($n=3$, $RSD=0,05\%$, $\varepsilon=0,12\%$). Кількісне визначення проводили при λ_{max} 272 нм. Калібрувальний графік залежності площі хроматографічного піку (y) від концентрації (x) описувався рівнянням: $y=(7,57\cdot 10^{-5}\pm 5\cdot 10^{-7})x$ ($r=0,999$; $S_0^2=1\cdot 10^{-8}$). Методика лінійна у межах концентрації мапротиліну від 21,0 до 300 мкг/мл. Межу виявлення LOD та межу кількісного визначення LOQ було розраховано на основі параметрів калібрувального графіку; вони становили, відповідно, 6,0 та 18,1 мкг/мл. Правильність та прецизійність розробленої методики в області низьких