

Міністерство освіти і науки України

Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна
Хімічний факультет

XVII Всеукраїнська наукова
конференція студентів та аспірантів
"Хімічні Каразінські читання - 2025"
(ХКЧ'25)

Тези доповідей

29 квітня 2025 року

Харків
2025

ПІДБІР УМОВ ВИЗНАЧЕННЯ СТУПЕНЮ ДЕГРАДАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ У РІДКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Попова М. Е., Салій О. О., Тарасенко Г. В.

Київський національний університет технологій та дизайну

popova.me@knutd.edu.ua

На українському ринку препарати доксицикліну (DOX) (альфа-6-дезокситетрациклін), що є напівсинтетичним аналогом окситетрацикліну, представлено тільки двома лікарськими формами: таблетки та капсули в дозуванні 100 мг [1]. За фізико-хімічними властивостями DOX нестабільний у водних та органічних розчинниках, розкладається та утворює продукти деградації, що є обмеженням для створення рідких форм, як розчини для внутрішнього застосування [2], гелі, ранові пов'язки, плівки, піни нашкірні, тощо.

DOX при стресових умовах (температура, світло, pH) піддається деградації та епімеризації – процесу, при якому змінюється просторова конфігурація хімічних центрів, особливо в кислому середовищі. Епімеризація може відбуватися за положенням C6, що призводить до утворення 6-епідоксицикліну. DOX в положенні C4 може епімеризуватися, утворюючи 4-епідоксициклін. 4-епі-6-епідоксициклін утворюється під час синтезу DOX через серію складних хімічних реакцій. Метациклін – це дегідратований аналог DOX, який утворюється внаслідок втрати елемента води з його структури. Продукти розпаду мають дуже низьку протимікробну дію, а деякі є токсичними.

Згідно вимог провідних фармакопей до лікарських засобів домішки мають бути визначені, тому для контролю профілю домішок DOX розроблено методики із застосуванням високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) за допомогою ультрафіолетової, діодної, флуоресцентної або мас-спектрометрії.

Для твердих лікарських форм Державна фармакопея України (ДФУ) встановлює як суму домішок максимально допустимий вміст 6-епідоксицикліну та метацикліну до 2%, тоді як інші неідентифіковані домішки не повинні перевищувати 0,5%. Домішка 4-епідоксициклін є технологічною домішкою, контролюється в сировині, не контролюється як специфічна у твердих формах і не входить до загальної суми домішок. Але при розробці рідких форм DOX нестабільний і перетворюється саме у 4-епідоксициклін, який у часі при перевищенні межі більше 0,5%, змінює колір всіх розчинників з жовтого на коричневий.

Нами розроблено методику HPLC визначення DOX та органічних домішок у рідких формах. Визначення базується на вдосконаленні методики фармакопей USP "Doxycycline Hyclate Tablets", а саме ведено ідентифікацію та розрахунок 4-епідоксицикліну (домішки C) при дослідженні довгострокової стабільності.

Використовували реактиви кваліфікації не нижче ч.д.а., стандартні зразки домішок, дистильовану воду, субстанцію DOX виробництва "Hebei Jiupeng Pharmaceutical Co., Ltd", Китай. Застосоване обладнання: рідинний хроматограф Waters 2996 Alliance HPLC (США) з УФ-детектором. Приготовано 2 експериментальних розчини з DOX для піни наскірної, що містять розчинники як пропіленгліколь, етанол, ДМСО у різних співвідношеннях.

Результати визначення DOX та органічних домішок при дослідженні довгострокової стабільності в умовах (температура 25 °С, вологість 60 %) наведено в таблиці 1.

Табл. 1. Результати визначення DOX та органічних домішок при дослідженні довгострокової стабільності в умовах (температура 25 °С, вологість 60 %)

Точки контролю,	Кількісний вміст, %		Кожної окремої неідентифікованої домішки, %		Сума домішок, %		Домішка С 4-епідоксидокліну, %	
Місяць	90,0 – 110,0		Не більше 0,5		Не більше 2,0		фактично	
	Склад 1	Склад 2	Склад 1	Склад 2	Склад 1	Склад 2	Склад 1	Склад 2
0	100,5	100,5	0,0	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3
3	100,5	100,1	0,0	0,1	0,4	0,4	0,4	0,5
6	100,0	100,0	0,0	0,1	0,5	0,7	0,5	0,8
9	99,0	99,5	0,1	0,2	0,6	0,8	0,6	0,9
12	98,7	98,4	0,2	0,2	0,6	0,8	0,6	1,1
18	98,4	98,0	0,2	0,3	0,7	1,0	0,7	1,5
24	98,9	97,3	0,3	0,3	0,9	1,3	0,9	2,6
36	97,6	96,2	0,3	0,4	1,2	1,7	1,4	3,4

Висновки. Експериментально встановлено, що у рідких носіях спостерігається ріст як неідентифікованих домішок, суми домішок та домішки С. Збільшення частки етанолу як допоміжної речовини в системі розчинників покращило стабільність композицій DOX протягом більш тривалого періоду. Зменшення кількісного вмісту DOX можливо компенсувати за рахунок надлишку при розрахунку складу. Домішка С демонструє найбільший відсоток деградації, тому при розробці специфікації для рідких форм пропонується домішку С контролювати як специфічну ідентифіковану та робити подальший пошук механізмів стабілізації фармацевтичної композиції.

- [1] Токменко І. І., Гетало О. В., Салій О. О. Перспективи використання доксицикліну в проблематиці антибіотикорезистентності // Health & Education. – 2024. – №. 2. – С. 149-156. <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.19>
- [2] Jutglar M., Foradada M., Caballero F., Hoogmartens J., Adams E. (2018). Influence of the solvent system on the stability of doxycycline solutions / Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 159. – P. 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.06.054>.