

Міністерство охорони здоров'я України  
Національний фармацевтичний університет  
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Ministry of Health of Ukraine  
National University of Pharmacy  
Institute of Qualification Improvement for Pharmacists

# **ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**Матеріали**

**II Науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю  
«Фармацевтичні технології, стандартизація  
та забезпечення якості лікарських засобів»  
22 травня 2025 року**

**Materials of the  
II Scientific and practical Internet conference with international participation  
«Pharmaceutical technologies, standardization  
and quality assurance of medicines»  
May 22, 2025**

**ХАРКІВ  
KHARKIV  
2025**

## ШЛЯХИ ТА МЕХАНІЗМИ СТАБІЛІЗАЦІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ПРИ РОЗРОБЦІ ПАРЕНТЕРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

*Попова М. Е., Салій О. О., Страшний В. В.*

Київський університет технологій та дизайну, Київ, Україна

popova.me@knutd.edu.ua

**Вступ.** Доксциклін – напівсинтетичний антибіотик тетрациклінового ряду, що широко застосовується завдяки широкому спектру дії. Однак під час розробки парентеральних (ін'єкційних) лікарських форм доксцикліну постає серйозна проблема його хімічної нестабільності у водних розчинах. Відомо, що в розчині доксциклін поступово деградує з утворенням продуктів розпаду (епімерів, продуктів окиснення тощо), що скорочує термін придатності препарату. Зменшення вмісту активної речовини може призводити до субтерапевтичних доз при введенні: продукти деградації часто мають знижену антибактеріальну активність. Таким чином, забезпечення стабільності доксцикліну в розчині є критично важливим завданням.

**Мета дослідження.** Встановити шляхи стабілізації доксцикліну при створенні парентеральних лікарських форм шляхом використання солей кальцію та магнію, проаналізувавши механізми деградації діючої речовини та оцінити ефективність хелатних комплексів  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$  у підвищенні хімічної стабільності доксцикліну.

**Результати дослідження.** Основними шляхами хімічної деградації доксцикліну є епімеризація та окиснення молекули, а також фотоліз під впливом світла. Епімеризація характерна для всіх тетрациклінів і полягає у зворотній зміні конфігурації при атомі С4 з утворенням 4-епі-ізомерів («епітетрациклінів»). У випадку доксцикліну це призводить до появи 4-епідоксцикліну та 6-епідоксцикліну в розчині. Важливо, що 4-епідоксциклін практично не проявляє антибактеріальної активності (близько 5% від активності вихідної форми) і може мати інші фармакологічні властивості та підвищену токсичність. Окрім епімеризації, доксциклін піддається окисненню, утворюючи оксидні продукти розпаду. Ці процеси викликають поступове зниження вмісту активної форми препарату та можуть змінювати його колір і прозорість. Третій фактор нестабільності – фотодеградація: доксциклін є світлочутливим антибіотиком, тому під дією УФ- та видимого світла він розкладається швидше, особливо в розчинах при нейтральному та слабколужному рН. Розуміння шляхів розпаду є основою для вибору підходів до стабілізації препарату.

Одним із перспективних напрямів стабілізації тетрациклінових антибіотиків є використання їх здатності утворювати хелатні комплекси з двовалентними металами – передусім кальцієм ( $\text{Ca}^{2+}$ ) та магнієм ( $\text{Mg}^{2+}$ ). Відомо, що всі антибіотики тетрациклінового ряду сильно зв'язують  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Mg}^{2+}$ , утворюючи малорозчинні комплекси. Хелатування потенційно стабілізує молекулу доксцикліну, зменшуючи її схильність до структурних перетворень (епімеризації) та розпаду. Координація металу відбувається через оксигенвмісні функціональні групи доксцикліну (енольні та карбонільні центри). Таким чином, стабілізації шляхом утворення кальцієвих або магнієвих солей є ефективними:

діюча речовина зберігається у формі складного комплексу, який повільно вивільняє активний доксициклін, запобігаючи його швидкій деградації.

Крім суспензій, іони  $Mg^{2+}$  успішно застосовують і для стабілізації розчинних форм доксицикліну. Дослідженнями встановлено, що додавання до розчину доксицикліну еквімолярних кількостей солей магнію (близько 2 молей  $Mg^{2+}$  на 1 моль доксицикліну) сприяє утворенню прозорих стійких розчинів без випадання осаду. Магній утворює з доксицикліном комплекс, який залишається розчинним завдяки присутності співрозчинників, і при рН 5–7 забезпечує високу стабільність розчину протягом тривалого зберігання. Оксид магнію у цій рецептурі виконує подвійну функцію: по-перше, забезпечує необхідний іон  $Mg$   $Mg^{2+}$  для хелатування, а по-друге, нейтралізує кислотність середовища (підвищуючи рН до помірно кислого/нейтрального), що також зменшує швидкість епімеризації. В результаті, сумісна дія хелатоутворення з магнієм та оптимізації рН дозволяє отримати хімічно стабільний розчин доксицикліну з прийнятною швидкістю розпаду.

Що стосується іонів кальцію, то через ще нижчу розчинність комплексів доксицикліну з  $Ca^{2+}$  та  $Mg^{2+}$  їх частіше застосовують у формі суспензій або твердих форм. Наприклад, патентні джерела описують одержання стабільних суспензій доксицикліну шляхом додавання кальційвмісних сполук – утворений кальцієвий комплекс доксицикліну протягом тривалого зберігання повільно вивільняє невелику кількість діючої речовини в розчин, підтримуючи рівноважну концентрацію та запобігаючи масивному розпаду. У промислових умовах відомі приклади використання  $CaCl_2$  як стабілізуючої добавки в рідких лікарських формах доксицикліну (зокрема, в оральних сиропах) – ймовірно, з метою зв'язування доксицикліну у слабкий комплекс і запобігання його розпаду протягом терміну придатності. Таким чином, і  $Ca^{2+}$ , і  $Mg^{2+}$  демонструють здатність підвищувати стабільність доксицикліну, хоча механізми дещо різняться: кальцій здебільшого зумовлює осадження малорозчинної солі (корисне в суспензійних повільновивільнюючих системах), а магній – утворення розчинного хелату (корисного для прозорих ін'єкційних розчинів).

### **Висновки**

Перспективним підходом до стабілізації доксицикліну в ін'єкційних препаратах є введення до складу препаратів двовалентних катіонів кальцію або магнію у вигляді їхніх солей. Ці йони утворюють з доксицикліном хелатні комплекси, які підвищують хімічну стабільність діючої речовини: іони  $Mg^{2+}$  дозволяють створювати концентровані стабільні розчини доксицикліну за рахунок утворення розчинних комплексів, а іони  $Ca^{2+}$  – стабільні суспензії з доксицикліном у формі малорозчинної кальцієвої солі. Правильне використання цих іонів з іншими технологічними прийомами (буферування рН, додавання антиоксидантів, захист від світла, використання співрозчинників) дає змогу суттєво уповільнити утворення 4-епідоксицикліну та інших продуктів розпаду, зберігаючи терапевтичну активність препарату протягом усього терміну зберігання. Таким чином, застосування солей кальцію та магнію як стабілізаторів є обґрунтованим і ефективним шляхом підвищення стабільності доксицикліну при розробці парентеральних лікарських форм.