

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З 2-(((3-(2-ФЛУОРОФЕНІЛ)-5-МЕРКАПТО-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ)ІМІНО)МЕТИЛ)ФЕНОЛОМ

**Р.Л. Притула¹, О.П. Шматенко², І.В. Бушуєва³, В.В. Парченко³,
О.К. Єренко³, І.В. Дзюблик⁴**

¹ Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ», м. Київ, Україна

² Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

³ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

⁴ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Вступ. Актуальність дослідження спрямовано на розробку технологічних схем отримання сучасних лікарських засобів (ЛЗ) для місцевого лікування ран з використанням похідних 1,2,4-триазолу. Такі лікарські засоби включають мазі та ранові гідрогелеві пов'язки вітчизняного виробництва, які мають комплексну дію, забезпечуючи антибактеріальні, анестезуючі, протизапальні та антимікробні властивості. Лікування травм та інфекцій вразливих ділянок залишається актуальною медичною проблемою.

Мета роботи – проведення досліджень, спрямованих на обґрунтування рецептурного складу крему, вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, аналізу м'якої лікарської форми субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу.

Матеріали та методи. Температури плавлення визначаються капілярним методом в «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Використані реагенти були придбані у Sigma-Aldrich (Merck). Термогравіметричний аналіз проводили за допомогою дериватографа Q-1000 від системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платиново-платинородієвою термопарою. Для контролю якості розробленого засобу застосовували методики та рекомендації розділу "М'які лікарські засоби для місцевого застосування" (ДФУ, I видання, с. 507–511), а також ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні вимоги». Для хроматографічних експериментів використовувалася система ВЕРХ-МС: Agilent 1260 Infinity, включаючи дегазатор, бінарну помпу, автосемплер, моночетверний МС-детектор Agilent 6120 з електроспрей-іонізацією API-ES). Інтерпретацію спектрів здійснював програмний комплекс OpenLAB CDS.

Результати. При хроматографуванні за зазначених умов час утримування піку АФІ має становити близько 3,8 хв. Обґрунтуванні умови кількісного хроматографічного визначення АФІ. Вивчено вплив температури на поведінку 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу за допомогою методу термогравіметрії. Аналіз термогравіметрії 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (рис. 1) вказує на те, що точка плавлення відзначається у проміжку 207–209 °С, проте втрата маси спостерігається лише при нагріванні субстанції вище 223 °С. Проведений аналіз також показує зменшення температури плавлення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу при її включенні в основу. Втрат маси зразка не відзначено в діапазоні до 250 °С, і спостерігається значний ендотермічний ефект при температурі 126 °С, що вказує на високий ступінь зв'язування води та компонентів масляної фази обраними емульгаторами. На основі проведених біофармацевтичних та технологічних досліджень розроблено склад та технологію крему і складено технологічну схему виробництва.

Висновки. В результаті термогравіметричного аналізу визначено оптимальну температуру введення компонентів у розроблений крем. Обґрунтуванні умови кількісного хроматографічного визначення АФІ. В рамках дослідження були уточнені технологічні параметри виготовлення крему, включаючи 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол. На основі отриманих даних розроблено оптимальну технологію та створено блок-схему технологічного процесу для нового медичного засобу, призначеного для лікування грибкової інфекції.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, протигрибкова дія, крем, АФІ, м'яка лікарська форма.

Вступ. Лікування травм та інфекцій вразливих ділянок залишається актуальною медичною проблемою. За літературними даними, захворювання м'яких тканин з гнійно-некротичними проявами належать до провідних проблем серед хірургічних захворювань: хворі, які потребують хірургічного втручання через гнійно-запальні захворювання, становлять 35-45%, а гнійні

ускладнення після операцій виникають у 24-30% випадків [1-3].

Важливо відзначити, що медичне забезпечення є невід'ємною частиною загального медичного обслуговування та має на меті своєчасне та неперервне постачання військових медичною технікою та майном для повного виконання комплексу лікувально-

профілактичних, санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів [12].

На сучасному етапі розвитку органічної хімії вже розроблено численні основні синтетичні підходи для отримання похідних 1,2,4-триазолу [1, 2], які володіють високою антибактеріальною [3] та фунгіцидною [4] активністю. На сьогодні відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності. Похідні 1,2,4-триазолу широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні та протипротозойні препарати.

Для впливу на фактори патогенезу використовують активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), які включають антисептики, антибіотики, ферменти, засоби проти запалення, сорбенти, 1,2,4-триазол, а також речовини, спрямовані на підтримку процесів репарації та епітелізації [1-3, 7-11].

Отже, дослідження, що мають на меті розробку технологічних схем отримання сучасних засобів для місцевого лікування ран, визнаються дуже актуальними. Такі лікарські засоби включають в себе мазі та ранові гідрогелеві пов'язки вітчизняного виробництва, які мають комплексний ефект, забезпечуючи антибактеріальні, анестезуючі, протизапальні та антимікробні властивості. Також важливо встановити відповідні стандарти постачання цих засобів для загоєння ран, щоб вони задовольняли потреби у лікуванні та не вимагали частої заміни під час медикаментозного забезпечення військовослужбовців [5-8].

Таким чином, **метою** нашої роботи є проведення досліджень, спрямованих на обґрунтування рецептурного складу крему, вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, аналізу м'якої лікарської форми субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу.

Матеріали і методи дослідження. Температури плавлення визначаються капілярним методом в «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Використані реагенти були придбані у Sigma-Aldrich (Merck). Термогравіметричний аналіз проводили за допомогою дериватографа Q-1000 від системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Єфдей з платиново-платинородієвою термопарою. Для контролю якості розробленого засобу застосовували методики та рекомендації розділу "М'які лікарські засоби для місцевого застосування"

(ДФУ, I видання, с. 507–511), а також ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні вимоги» [4, 5]. Для хроматографічних експериментів використовувалася система ВЕРХ-МС: Agilent 1260 Infinity, включаючи дегазатор, бінарну помпу, автосемплер, моночетверний МС-детектор Agilent 6120 з електроспрей-іонізацією АРІ-ЕS). Інтерпретацію спектрів здійснював програмний комплекс OpenLAB CDS.

Оцінку зовнішнього вигляду (консистенції, ступеня мутності та ступеня забарвлення) препарату проводять візуально при природньому світлі. Прозорість або ступінь мутності препарату визначають відповідно до ДФУ 2.0, том 1, стор. 47, шляхом порівняння з очищеною водою. Визначення ступеня забарвлення препарату проводиться візуально, використовуючи метод II, згідно з ДФУ 2.0, том 1, стор. 49.

Ідентифікацію активних фармацевтичних інгредієнтів препарату проводять паралельно з визначенням їх вмісту методом газової хроматографії (ГХ). Використовується метод зовнішнього стандарту, де порівнюють час виходу піка активного фармацевтичного інгредієнта (С3-АФІ) препарату (2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу) з часом виходу основного піка на хроматограмах випробовуваного розчину (розчину робочого випробовуваного зразка препарату). Також проводиться порівняння хроматограм випробовуваного розчину і розчину порівняння.

Перевірка функціональності хроматографічної системи включає в себе оцінку ефективності колонки N за допомогою піка АФІ, який повинен мати ефективність, що дорівнює або перевищує 4000 теоретичних тарілок.

Щодо підготовки рухомих фаз:

Для рухомої фази А: 1,00 мл метанової кислоти додають до мірної колби об'ємом 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл високоочищеної води, доводять об'єм розчину до мітки за допомогою того ж розчинника та перемішують.

Для рухомої фази В: 1,00 мл форміатної кислоти додають до мірної колби об'ємом 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл ацетонітрилу, доводять об'єм розчину до мітки за допомогою того ж розчинника та перемішують.

Приготування робочого стандартного зразка включає в себе введення приблизно 100

мг (з точністю) робочого стандартного зразка 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу до мірної колби об'ємом 100,0 мл. Розчиняють його у 50 мл високоочищеної води, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

Підготовка розчину для перевірки функціональності хроматографічної системи включає введення приблизно 100 мг стандартного зразка АФІ до мірної колби об'ємом 100,0 мл. Розчиняють його у 50 мл суміші високоочищеної води, доводять об'єм розчину до мітки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

Підготовка розчину для проведення експерименту включає введення приблизно 100 мг (з точністю) досліджуваного зразка субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу до мірної колби об'ємом 100,0 мл. Розчиняють його у 50 мл високоочищеної води, доводять об'єм розчину до мітки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

Результати та їх обговорення. При хроматографуванні за зазначених умов час утримування піку АФІ має становити близько 3,8 хв (табл. 1).

Таблиця 1

Вимоги до RSD_{max}

n	2	3	4	5	6	7	8
RSD_{max}	0,48	1,26	1,80	2,23	2,58	2,89	3,17

Вміст АФІ в субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу X , %, визначають за формулою:

$$X = \frac{S_x \times m_{st} \times P \times 100}{S_{st} \times m_x \times (100 - w)}, \text{ де}$$

- S_x – середнє значення площі піку АФІ 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу для хроматограм досліджуваного розчину;
- S_{st} – середнє значення площі піку АФІ 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол для хроматограм розчину стандартного зразка;
- m_{st} – маса наважки стандартного зразка АФІ 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, г;
- m_x – маса наважки досліджуваного зразка субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу, г;
- P – вміст основної речовини в робочому стандартному зразку, %;
- w – вміст води в субстанції 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, %

Визначення лінійного діапазону методики проводили шляхом введення у хроматографічну систему різних об'ємів стандартного розчину 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу: 0,8; 0,85; 0,9; 0,95; 1; 1,05; 1,1; 1,15; 1,2 мікролітрів. Побудували графічну залежність площі піку від кількості введеного зразка при 204, 210 і 254 нм, і найвищий коефіцієнт лінійної регресії зафіксований при 254 нм.

Умови кількісного хроматографічного визначення обґрунтовані тим, що сполука є гідрофільною, і практично не утримується на обернено-фазовому носії. Таким чином, використовували силікагельний сорбент у режимі НРЛС (гідрофільна хроматографія), а елюентом слугувала суміш води та ацетонітрилу (20:80) з додаванням 0,1% метанової кислоти. Процес хроматографії був повторений 5 разів для розчину порівняння. Отримані результати представлені у таблиці 2. Значення відсоткового коефіцієнта варіації (RSD) не перевищували встановлені ДФУ вимоги $RSD\%$ max при всіх значеннях n , починаючи з $n=2$. Тому кожен розчин порівняння та випробувальний розчин було піддано хроматографії двічі поспіль для кожної наважки досліджуваної субстанції.

Ефективність та стійкість емульсійних систем залежать від різних факторів, при цьому ключовим є технологічний процес виготовлення. Процедура створення препарату повинна включати оптимальну кількість етапів, кожен з яких має бути ретельно обґрунтованим. Важливим є також температурний режим введення компонентів, оскільки він впливає як на сам процес формування емульсійної системи, так і на фармакологічну активність вибраних активних речовин [6, 7].

Вивчено вплив температури на поведінку 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу за допомогою методу термогравіметрії (ДФУ, 1-ше видання, додаток 1, розділ 2.2.34, стор. 19).

Результати перевірки придатності хроматографічної системи по RSD

№ хроматограми	S_{st}	Середнє S_{st}	RSD%	RSD% _{max} за ДФУ
1	510			-
2	509,2	509,6	0,1110	0,32
3	510,9	510,03	0,1667	0,84
4	512,5	510,65	0,2772	1,20
5	516,4	511,8	0,5566	1,48

Цей метод дозволяє визначити термічні ефекти розкладу як активних, так і допоміжних речовин, а також багатокомпонентних систем [8]. Аналіз термогравіметрії 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (рис. 1) вказує на те, що точка плавлення відзначається у проміжку 207-209 °С, проте втрата маси спостерігається лише при нагріванні субстанції вище 223 °С. Це свідчить про термостабільність 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу.

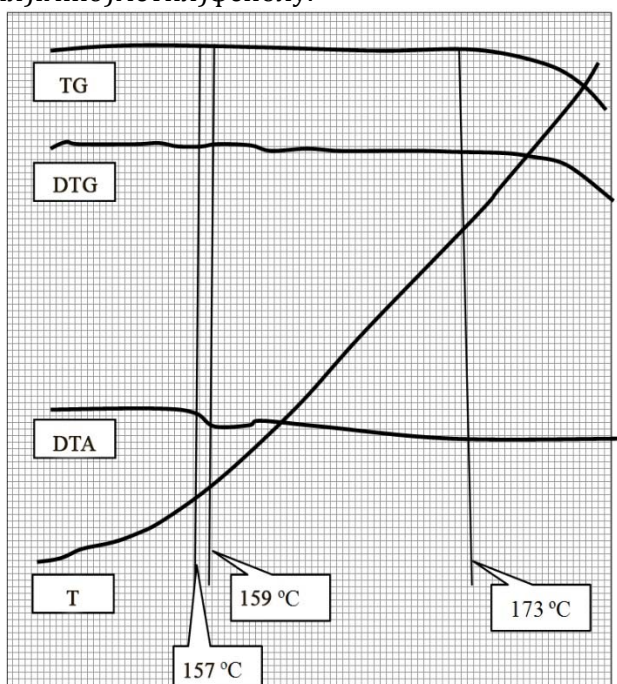


Рисунок 1. Дериватограма 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу

Проведений аналіз також показує зменшується температури плавлення 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу при її включенні в основу. На дериватограмі 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу в основі

(рис. 2) видно, що температура плавлення становить 164–170 °С. Втрата маси зразка не відзначено в діапазоні до 250 °С, і спостерігається значний ендотермічний ефект при температурі 126 °С, що вказує на високий ступінь зв'язування води та компонентів масляної фази обраними емульгаторами.

На підставі проведеного термогравіметричного аналізу та структурно-механічних досліджень було науково обґрунтовано оптимальну температуру введення компонентів у розроблений крем. Зокрема, ця температура складає 75 °С для компонентів масляної та водної фаз. Додатково, на основі проведених біофармацевтичних та технологічних досліджень розроблено склад та технологію крему і складено технологічну схему виробництва (рис. 3), яка включає такі етапи [9, 10].

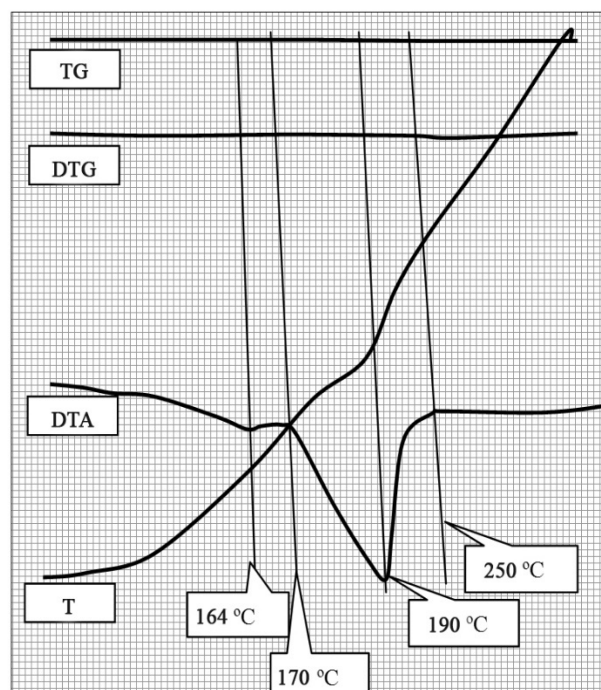


Рисунок 2. Дериватограма 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу

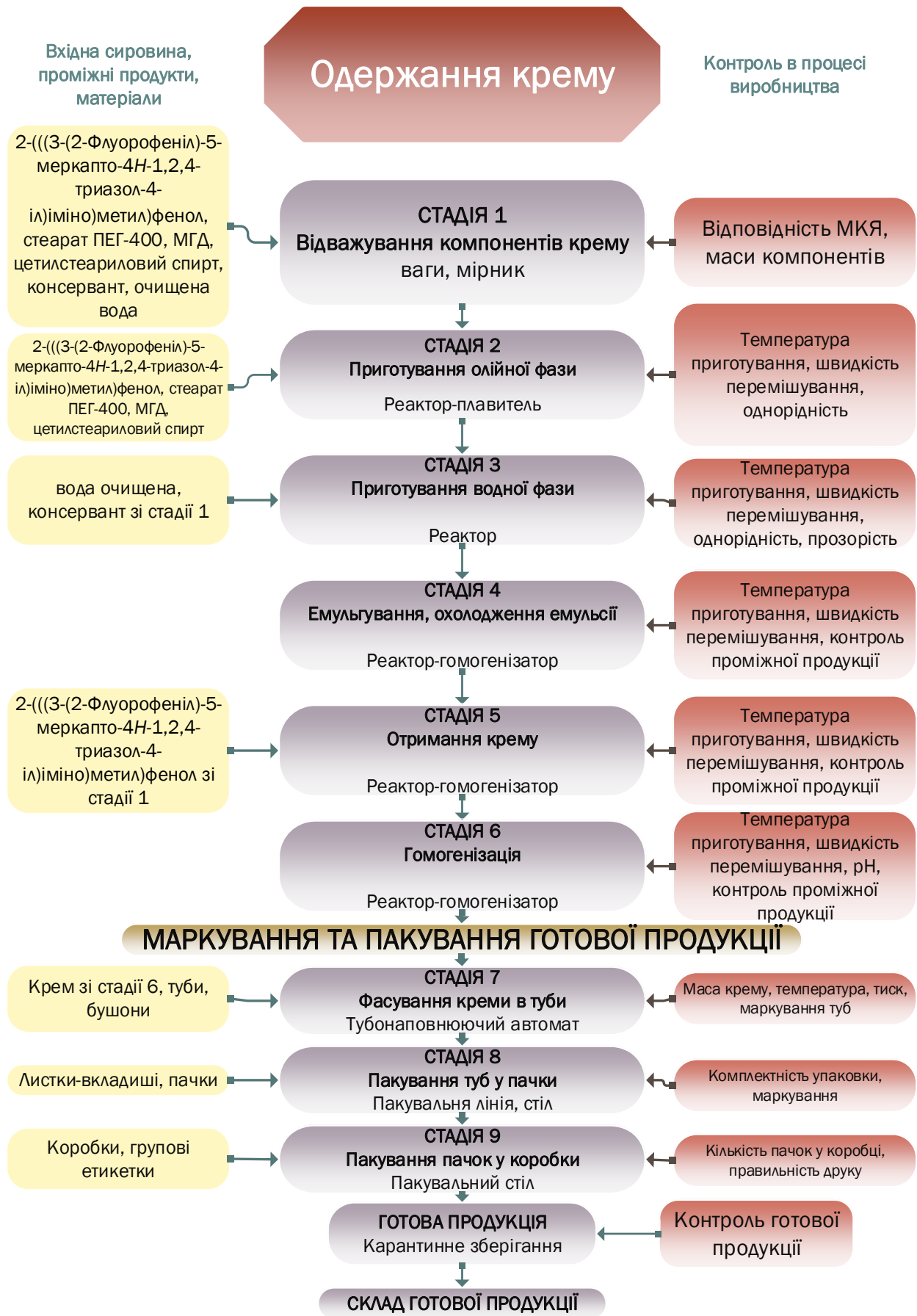


Рисунок 3. Блок-схема технологічного процесу виробництва крему

Стадія 1. Дозування складових для крему.

Після вхідного контролю сировину для виготовлення крему (2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, стеарат ПЕГ-400, МГД, цетилстеариловий спирт, консервант, очищена вода) транспортують на роботу дільницю за допомогою транспортних візків, вимірюють на вагах та перекладають у контейнери для подальшого використання на наступних етапах. Очищену воду відмірюють у мірнику.

Стадія 2. Підготовка олійної фази.

Реактор-плавитель ініціюють нагріванням за допомогою підключення гарячої води до оболонки при температурі 75 °С. Послідовно додають в реактор-плавитель зважені компоненти (2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол, стеарат ПЕГ-400, МГД, цетилстеариловий спирт). При постійному перемішуванні суміш нагрівають до температури 75 ± 5 °С. Процес перемішування триває до повного розплавлення твердих компонентів.

Стадія 3. Приготування водної фази.

Потрібний обсяг очищеної води переносять у реактор. Реактор ініціюють нагріванням, ввімкнувши гарячу воду до оболонки при температурі 75 °С. По черзі додають в реактор необхідну кількість консерванта перемішуючи до повного розчинення компонентів. Отриманий розчин повинен бути прозорим і не містити нерозчинних частинок. Готовий розчин передають на етап 4.

Стадія 4. Емульгування, охолодження емульсії.

Масляну фазу, яку підготували, транспортують з реактора-плавителя через фільтр до реактора-гомогенізатора. У реакторі-гомогенізаторі активують якірну мішалку зі швидкістю 1 500 об/хв та подають гарячу воду в оболонку для підтримки температури маси на рівні 75 °С. Вмикають лопаткову мішалку зі швидкістю 38 об/хв та турбінну мішалку зі швидкістю 15 000 об/хв в реакторі-гомогенізаторі, в якому знаходиться олійна фаза. За допомогою вакууму вводять підготовлену водну фазу з етапу 3, гомогенізуючи отриману масу до отримання рівномірної емульсії. Після введення водної фази до реактора-гомогенізатора припиняють подачу гарячої води в оболонку апарата і охолоджують масу до температури 40 °С.

Стадія 5. Приготування крему.

Додають необхідний обсяг 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу в реактор-гомогенізатор за температури 40 °С при постійному перемішуванні. Поступово проводять охолодження крему, використовуючи воду з водопровіду, до кімнатної температури при сталому перемішуванні.

Стадія 6. Гомогенізація.

Гомогенізацію крему проводять у реакторі-гомогенізаторі протягом 15 хвилин, активуючи всі типи мішалок. Після завершення гомогенізації беруть контрольні зразки з різних областей реактора та проводять проміжний контроль якості готового крему, який повинен відповідати встановленим стандартам МКЯ.

Стадія 7. Фасування крему в туби.

Готовий крем перекачують у резервуар тубонаповнювального автомата та дозують по 50,0 г у туби, які мають внутрішнє лакове покриття із бушоном. Здійснюють контроль точності дозування, продуктивності автомата та вірності маркування туб (зазначення номеру серії та терміну придатності).

Стадія 8. Пакування туб у пачки.

Туби з інструкцією до застосування автоматично фасуються у пачки за допомогою автомата для пакування туб в упаковку. Проводиться перевірка належного комплексу упаковки (туб, інструкція до застосування, бушон).

Стадія 9. Пакування пачок в коробки.

На пакувальному столі вручну здійснюють пакування пачок в коробки. Серію готової продукції формують з розрахунку одного завантаження реактора-гомогенізатора.

Висновки

1. В результаті термогравіметричного аналізу визначено оптимальну температуру введення компонентів у розроблений крем. Обґрунтуванні умови кількісного хроматографічного визначення АФІ.

2. В рамках дослідження були уточнені технологічні параметри виготовлення крему, включаючи 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол.

3. На основі отриманих даних розроблено оптимальну технологію та створено блок-схему технологічного процесу для нового медичного засобу, призначеного для лікування противогрибкової інфекції.

Перспективи подальших досліджень.

Планується продовжити дослідження 2-(((3-(2-флуорофеніл)-5-меркапто-4H-1,2,4-

триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу з метою створення нових вітчизняних лікарських засобів для потреб медицини ЗС України.

References

1. Parchenko, V.V. (2006). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistyat' yadro furanu. Dys. ... k.farm.n. Kyiv. 207 s. [in Ukrainian].
2. Parchenko, V.V. (2011). Protyvirusna aktyvnist' pokhidnykh 1,2,4-triazolu. *Farm. zhurnal*, 3, 49-53 [in Ukrainian].
3. Bihdan, O.A., & Parchenko, V.V. (2017). Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 10(2), 135-140. DOI: doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517.
4. Danilchenko, D.M., & Parchenko, V.V. (2017). Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Zaporozhye Medical Journal*. 19(1), 105-107. DOI: doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91735.
5. Bihdan, O.A., & Parchenko, V.V. (2018). Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-ftorphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines. *Research Journal of Pharmaceutical Biological and Chemical Sciences*, 9(3), 463-470.
6. Goma'a, H.A.M., Ghaly, M.A., Abou-zeid, L.A., & Badria F.A.E. (2019). Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents. *Chemistry Select*, 4(21), 6421-6428. DOI: 10.1002/slct.201900814.
7. Zazharskyi, V., Bigdan, O., Parchenko, V., Parchenko, M. et al. (2012). Antimicrobial Activity of

Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles. *Archives of Pharmacy Practice*, 12(2), 60-65. DOI: doi.org/10.51847/RbJb3waUBB.

8. Martynyshyn, V.P., Hunchak, V.M., Hutyy, B.V., & Hluchk O.S. (2017). Do metodyky pryhotuvannya linimentu na osnovi tiopokhidnoyi triazolu ta yoho otsinka za fizychnymy vlastyvyostyamy i diyeyu na okremi mikroorhanizmy ta hrybky [The relationship between physical properties and the effect on microorganisms in the dental area has been introduced into the method of lineament based on triazole thioproducts, which combines physical properties and the effect on microorganisms]. *Naukovyy visnyk LNUVMB imeni S. Z. Gzhyts'koho – S. Z. Gzhyts'koho Scientific Visnik of the LNUVMB*, 19(82), 36-40. [in Ukrainian].

9. Hunchak, V.M., Martynyshyn, V.P., Gutyy, B.V., Hunchak, A.V. et al. (2020). Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. *Regul. Mech. Biosyst.* 11(2), 294-298. DOI: doi.org/10.15421/022044.

10. Solov'ev, O.S., Tykhonov, O.I., Yarnykh, T.H., Hudzenko, O.P., & Rukhmakova O.A. (2014). Problema naukovooho obhruntuvannya tekhnolohiy ekstemporal'noyi retseptury ta shlyakhyy yiyi vyrishennya. *Farm. zhurnal*, 1, 3-21 [in Ukrainian].

11. Bushuyeva, I.V. (2015). Tekhnolohichni aspekty vyrobnytstva 1 % in'yektsiynoho rozchynu «Avesstym». *ScienceRise*, 2(1), 101-105. DOI: doi.org 10.15587/2313-8416.2015.37794 [in Ukrainian].

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATING A SOFT DOSAGE FORM FROM 2-(((3-(2-FLUOROPHENYL)-5-MERCAPTO-4H-1,2,4-TRIAZOL-4-YL)IMINO)METHYL)PHENOL

R. L. Prytula ¹, O. P. Shmatenko ², I. V. Bushuyeva ³, V. V. Parchenko ³
O. K. Yerenko ³, I.V.Dziublyk ⁴

¹ National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

³ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporozhye, Ukraine

⁴ Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Background. The relevance of the study is aimed at the development of technological schemes for the production of modern medicinal products for the local treatment of wounds using 1,2,4-triazole derivatives. Such medicines include ointments and wound hydrogel dressings of domestic production, which have a complex effect, providing antibacterial, anesthetic, anti-inflammatory and antimicrobial properties. Treatment of injuries and infections of vulnerable areas remains an urgent medical problem.

The purpose of the work is to conduct research aimed at substantiating the prescription composition of the cream, studying technological aspects and manufacturing features, analyzing the soft dosage form of the substance 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2, 4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol.

Materials and methods. Melting points are determined by the capillary method in "Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100" (SRS, USA). The reagents used were purchased from Sigma-Aldrich (Merck). Thermogravimetric analysis was carried out using a Q-1000 derivatograph from the F. Paulik, I. Paulik, L. Yefdei system with a platinum-platinum rhodium thermocouple. To control the quality of the developed product, the methods and recommendations of the section "Soft medicinal products for local use" (SFU, 1 edition, pp. 507-511), as well as DSTU 4765:2007 "Cosmetic creams. General technical requirements". For chromatographic experiments, an Agilent 1260 Infinity HPLC-MS system was used, including a degasser, a binary pump, an autosampler, an Agilent 6120 single-quadruple MS detector with API-ES electrospray ionization). The spectra were interpreted by the OpenLAB CDS software complex.

The results. During chromatography under the specified conditions, the retention time of the API peak should be about 3.8 min. Justification of the conditions for quantitative chromatographic determination of API. The influence

of temperature on the behavior of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol was studied using the method of thermogravimetry. Thermogravimetric analysis of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol indicates that the melting point is noted in the range of 207–209 °C, however, mass loss is observed only when the substance is heated above 223 °C. The analysis also shows a reduction in the melting point of 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol when it is included in the base. The sample mass loss was not noted in the range up to 250 °C, and a significant endothermic effect was observed at a temperature of 126 °C, which indicates a high degree of binding of water and components of the oil phase by the selected emulsifiers. Based on the conducted biopharmaceutical and technological researches, the composition and technology of the cream was developed and the technological scheme of production was drawn up.

Conclusions. As a result of thermogravimetric analysis, the optimal temperature of introducing the components into the developed cream was determined. Justification of the conditions for quantitative chromatographic determination of API. As part of the study, the technological parameters of the cream production were clarified, including 2-(((3-(2-fluorophenyl)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)phenol. On the basis of the obtained data, an optimal technology was developed and a flowchart of the technological process was created for a new medicinal product intended for the treatment of antifungal infection.

Key words: 1,2,4-triazole, antifungal activity, cream, API, soft dosage form.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Інформація про авторів:

Пругула Руслан Леонідович^{A,C,D} – канд. фарм. наук, доцент, заступник начальника Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з медичного постачання, Україна. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>.

Шматенко Олександр Петрович^{C,E} – полковник медичної служби, доктор фармацевтичних наук, професор, начальник кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Бушуєва Інна Володимирівна^{B,C} – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

Парченко Володимир Володимирович^F – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>.

Еренко Олена Костянтинівна^{D,E} – кандидат фармацевтичних наук, старший викладач ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. <https://orcid.org/0000-0003-1502-6281>.

Дзюблик І.В.^{A, B, C, D, E} – доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна. <https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>.

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Information about the authors:

Prytula Ruslan Leonidovych^{A,C,D} – colonel of the medical service, PhD, associate professor, deputy head of the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital" for medical supply, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>.

Shmatenko Oleksandr Petrovych^{C,E} – colonel of the medical service, doctor of pharmaceutical sciences, professor, head of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Bushuyeva Inna Volodymyrivna^{B,C} – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>.

Parchenko Volodymyr Volodymyrovych^F – doctor of pharmaceutical sciences, professor of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>.

Yerenko Olena Konstantinivna^{D,E} – Ph.D., senior lecturer of the Department of Management and Economy of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine., <https://orcid.org/0000-0003-1502-6281>.

Dziublyk I.V.^{A, B, C, D, E} – MD, PhD, Professor, Honoured Doctor of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: Князів Острозьких 45/1, буд. 33, м. Київ 01015

