

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2025. Т.80, № 3. 1–96

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

80 (3)•2025

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Парченко М. В., Бушувєва І. В.,
Смойловська Г. П., Рymar М. В.*
Технологічні аспекти виготовлення
ректальних супозиторіїв із
5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-
3-тіогептил)-1,2,4-триазолом для
лікування раку простати..... 70

*Геращенко І. І., Сіора І. В.,
Борисенко М. В.* Синергія діоксиду
кремнію і допоміжних речовин у
складі гелеподібних ентеросорбентів 83

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

*Parchenko M. V., Bushueva I. V.,
Smoilovska H. P., Rymar M. V.*
Technological aspects of the
manufacturing of rectal suppositories
with 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-
3-thioheptyl)-1,2,4-triazole for the
treatment of prostate cancer.....

*Gerashchenko I. I., Siora I. V.,
Borysenko M. V.* Synergy of silicon
dioxide and excipients in composition of
gel-like enterosorbents.....

М. В. ПАРЧЕНКО ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7380-040X>),

І. В. БУШУЄВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

Г. П. СМОЙЛОВСЬКА ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>), канд. фарм. наук, доцент,

М. В. РИМАР ² (<https://orcid.org/0009-0004-4191-9889>), канд. фарм. наук

¹ *Запорізький державний медико-фармацевтичний університет*

² *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ*

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ РЕКТАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЙВ ІЗ 5-((5-БРОМОФУРАН-2-ІЛ)-4-МЕТИЛ-3-ТІОГЕПТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРОСТАТИ

Ключові слова: ректальні супозиторії, технологія виготовлення, схема виробництва, контроль якості, похідні 1,2,4-триазолу, рак простати, біологічна активність

АНОТАЦІЯ

Рак простати є значною проблемою сучасної онкології, що потребує розроблення нових, більш ефективних терапевтичних підходів. Зокрема, сполука 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол демонструє високу активність проти раку простати.

Метою роботи стало виконання досліджень, спрямованих на вивчення технологічних аспектів, особливостей виготовлення та аналізу м'якої лікарської форми зі вказаною діючою речовиною.

Концентрацію діючої речовини у ректальних супозиторіях «Онкотриазол Прост» визначено шляхом міжвидової екстраполяції даних гострої токсичності на щурах з урахуванням коефіцієнта запасу для розрахунку безпечної стартової дози для людини. Орієнтовне дозування активного інгредієнта становило 75 мг на супозиторій. Супозиторії виготовляли методом лиття, діючу речовину вводили у вигляді дрібнодисперсної суспензії після тритурації з етанолом. Концентрація поверхнево-активних речовин становила 2% від загальної маси лікарської форми. Кількісне визначення здійснювали методом газової хроматографії. Одержані дані обробляли за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA).

Розроблена методика газової хроматографії продемонструвала придатність для кількісного визначення 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу, підтвердивши лінійність у діапазоні 0,8–1,2 мкл за 254 нм та відповідність показників відтворюваності вимогам ДФУ. Аналіз впливу концентрації Твін-80 на вивільнення діючої речовини з супозиторіїв методом однофакторного дисперсійного аналізу виявив статистично достовірний вплив ($F_{\text{експ}} > F_{\text{табл}}$). За результатами постгрок-аналізу (критерій Дункана) встановлено, що оптимальною є концентрація Твіну-80 2%, яка забезпечує максимальне вивільнення діючої речовини. Встановлено безпечну концентрацію 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу (0,075 г/супозиторій) та поверхнево-активної речовини (2%) для ефективного вивільнення.

Розроблено та валідовано методику кількісного визначення діючої речовини, що придатна для контролю якості препарату.

M. V. PARCHENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-7380-040X>),
I. V. BUSHUEVA ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
H. P. SMOILOVSKA ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6272-2012>),
M. V. RYMAR ² (<https://orcid.org/0009-0004-4191-9889>)

¹ Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF THE MANUFACTURING OF RECTAL SUPPOSITORIES WITH 5-((5-BROMOFURAN-2-YL)-4-METHYL-3-THIOHEPTYL)-1,2,4-TRIAZOLE FOR THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Key words: rectal suppositories, manufacturing technology, production scheme, quality control, 1,2,4-triazole derivatives, prostate cancer, biological activity

ABSTRACT

Prostate cancer is a significant problem with modern oncology that requires the development of new, more effective therapeutic approaches. In particular, compound 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole demonstrates high activity against prostate cancer.

The purpose of the work was to conduct research aimed at studying the technological aspects, features of manufacturing and soft medicine analysis with the specified active substance.

The concentration of the active substance in the rectal suppositories «Oncoriazole Prost» is determined by interspecific extrapolation of acute toxicity on rats, taking into account the stock factor for calculating a safe starting dose for humans. The approximate dosage of the active ingredient is 75 mg per suppository. Suppositories were made by casting, the active substance was introduced in the form of a fine suspension after trthing with ethanol. The concentration of surfactants was 2% of the total mass of the dosage form. Quantitative determination was carried out by gas chromatography. The data were processed using two-factor dispersion analysis (ANOVA).

The developed technique of gas chromatography demonstrated suitability for quantitative determination of 5-((5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole, confirming the linearity in the range of 0.8–1.2 µl at 254 nm. Analysis of the effect of Twin-80 concentration on the release of the active substance from suppositories by the method of single-factor dispersion analysis revealed a statistically reliable effect ($F_{\text{exp}} > F_{\text{tabl}}$). According to the results of the posthoc-analysis (Duncan criterion), it is established that the concentration of Twin-80 2% is optimal, which provides maximum release of the active substance. Is established a safe concentration of 5 ((5-bromofuran-2)-4-methyl-3-thioheptyl)-1,2,4-triazole (0.075 g/suppository) and a surface –active substance (2%) for effective release.

The method of quantitative determination of the active substance, which is suitable for quality control of the drug, has been developed and laid.

Вступ

Ректальні супозиторії є важливою лікарською формою у лікуванні раку простати, оскільки забезпечують безпосереднє надходження діючих речовин в організм через слизову оболонку прямої кишки [1]. Такий спосіб введення дає змогу уникнути первинного проходження через печінку та забезпечує стабільне та швидке надходження активних компонентів у системний кровотік [2]. Це, у свою чергу, сприяє досягненню високої біодоступності та мінімізації системних побічних ефектів, що є важливим за тривалого лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями [3]. Ректальні супозиторії можуть містити як протипухлинні засоби, так і препарати для знеболення, протизапальні або гормональні препарати, що дає змогу використовувати їх у складі комбінованої терапії [4]. Завдяки такому підходу можна одночасно контролювати симптоми захворювання, зменшувати запальні процеси та впливати безпосередньо на пухлинні клітини [5].

Серед перспективних напрямів сучасної фармацевтичної науки значну увагу приділяють дослідженню органічних сполук класу 1,2,4-триазолів, які демонструють виражену протипухлинну активність [6]. Ці сполуки здатні взаємодіяти з ключовими ферментами та білками, що беруть участь у рості та виживанні ракових клітин, інгібувати їх поділ, порушувати синтез ДНК та активувати механізми апоптозу [7]. Зокрема, деякі похідні 1,2,4-триазолу мають здатність стабілізувати мікротрубочки, що критично важливо для порушення процесів мітозу та зупинки клітинного поділу [8]. Це відкриває можливості для застосування їх як хіміотерапевтичних агентів у разі лікування раку простати, молочної залози та легень [9].

Одним із перспективних представників цього класу сполук є 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол, який продемонстрував високу протипухлинну активність відносно клітин раку простати [10]. Його застосування у складі ректальних супозиторіїв потенційно дає змогу забезпечити ефективне місцеве лікування пухлини, одночасно мінімізуючи ризик системних побічних ефектів та підвищуючи концентрацію активної речовини у зоні ураження [11]. Такий підхід може стати важливим кроком у розробленні нових лікарських форм для комплексної терапії цього виду онкопатології [12].

Таким чином, дослідження можливостей використання ректальних супозиторіїв із похідними 1,2,4-триазолу у лікуванні раку простати є актуальним напрямом сучасної фармацевтичної науки, що потребує подальшого дослідження та вдосконалення.

Метою нашої роботи було розроблення технологічних аспектів виготовлення ректальних супозиторіїв із 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолом під умовною (робочою) назвою «Онкотриазол Прост» для лікування раку простати та оптимізація вибору допоміжних речовин.

Матеріали та методи дослідження

Для встановлення найраціональнішої концентрації досліджуваної сполуки у складі ректальних супозиторіїв «Онкотриазол Прост» було використано методику OECD Test Guideline 423 («Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method») для визначення гострої токсичності речовини на щурах із подальшою міжвидовою екстраполяцією [14]. Значення медіанної летальної дози (LD_{50}) за введення щурам становить 1 245 мг/кг маси тіла. З метою переведення цієї дози на еквівалентну для людини (HED – Human Equivalent Dose) використано коефіцієнти корекції за площею поверхні тіла відповідно до рекомендацій FDA. Для щурів цей коефіцієнт (K_m) становить 6, тоді як для дорослої людини масою 70 кг – 37.

Оскільки значення LD_{50} не призначене для прямого використання у разі розрахунку терапевтичних доз, з метою гарантування безпеки застосовано стандартний коефіцієнт запасу в 10 разів. Це дає змогу отримати максимально рекомендовану стартову дозу (MRSD), яка в нашому випадку становить приблизно 20,2 мг/кг маси тіла для людини. Таким чином, для людини масою 70 кг орієнтовна добова доза не має перевищувати 1 414 мг.

Враховуючи можливість ректального введення один або два рази на добу [15], доцільно розпочинати дослідження з дозуванням, яке не перевищує 75 мг діючої речовини на один супозиторій. Такий підхід відповідає принципам консервативної оцінки безпеки при переході від доклінічних до клінічних досліджень [16].

Як носії для розроблення ректальної лікарської форми «Онкотриазол Прост» було застосовано поверхнево-активні речовини (ПАР) та супозиторні основи, які є загальноприйнятими як у практиці екстемпорального виготовлення, так і в умовах промислового фармацевтичного виробництва зазначеного фармакотерапевтичного засобу. Вибір цих допоміжних речовин ґрунтувався на даних сучасної наукової літератури з урахуванням їх сумісності з діючою речовиною та впливу на біодоступність за ректального введення.

Для приготування ректальних супозиторіїв використовували такі основні матеріали: поліетиленоксид-400 Р (ПЕО-400) та поліетиленоксид-1500 Р (ПЕО-1500), які застосовували у вигляді сплаву як основу супозиторіїв. Співвідношення ПЕО-400 і ПЕО-1500 було підібрано таким чином, щоб забезпечити оптимальну консистенцію, рівномірний розподіл активного фармацевтичного інгредієнта та необхідну температуру плавлення супозиторіїв. Сплав цих поліетиленоксидів було приготовлено змішуванням ПЕО-1500 Р та ПЕО-400 Р у співвідношенні 60:40 мас.%, що забезпечувало необхідну консистенцію та температуру плавлення супозиторіїв, а також рівномірне розподілення активного фармацевтичного інгредієнта у складі препарату.

Супозиторії виготовляли методом лиття розплаву у форми за допомогою напівавтоматичного обладнання типу Франко–Креспі, що забезпечує високу точність дозування та однорідність кінцевого продукту [17].

У всіх експериментальних зразках концентрація поверхнево-активних речовин твіну-80 у складі супозиторіїв варіювала у межах 0,5%, 1%, 2%, 3% та 5% від загальної маси лікарської форми.

Кожен супозиторій містив 0,075 г нової діючої сполуки – 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу, перспективного похідного з потенційною біологічною активністю. Для статистичного оброблення одержаних результатів було застосовано двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із повторними вимірюваннями, що дало змогу оцінити значущість впливу окремих факторів та їх взаємодії на досліджувані параметри.

5-((5-Бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу є розчинним в органічних розчинниках та нерозчинним у воді, бензолі, гексані. Тому, у процесі виготовлення ректальних супозиторіїв «Онкотриазол Прост» 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол вводили до складу лікарської форми у вигляді дрібнодисперсної суспензії [18]. З метою забезпечення рівномірного розподілу діючої речовини у супозиторній основі, її попередньо піддавали тонкому подрібненню диспергуванням з еквівалентною кількістю етанолу 96%, який виконував роль допоміжного стабілізатора, що сприяло підвищенню агрегативної стійкості частинок дисперсної фази та поліпшенню змочуваності речовини.

Після одержання однорідної суспензії, її змішували з невеликою частиною попередньо розплавленої супозиторної основи для забезпечення поступової адаптації системи [19]. Одержану масу ретельно гомогенізували до утворення стабільної напіврідкої композиції, яку потім поступово вводили до залишку основи, що перебувала в розплавленому стані. Така послідовність технологічних операцій давала змогу досягти високого ступеня однорідності супозиторної маси та зменшити ризик сегрегації 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу під час охолодження та формування готових дозованих форм.

Дослідження, спрямовані на наукове обґрунтування оптимальної масової частки поверхнево-активних речовин у складі ректальних супозиторіїв [18–20], здійснювали зі застосуванням методології однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) із повторними спостереженнями. Такий статистичний підхід дав змогу визначити вплив змінної концентрації ПАР на ефективність вивільнення діючої речовини з лікарської форми та встановити рівень достовірності спостережуваних відмінностей.

Як ПАР використовували твін-80 (полісорбат-80), що характеризується доброю біосумісністю, емульгуючими властивостями та здатністю підвищувати розчинність гідрофобних сполук. Масову частку твіну-80 у складі супозиторіїв варіювали у межах 0,5%, 1%, 2%, 3% та 5% від загальної маси лікарської форми. Вміст діючої речовини 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу залишався сталим у всіх зразках і становив 0,075 г на один супозиторій.

Для кожного рівня концентрації ПАР було визначено масову частку діючої речовини, що вивільнилася з супозиторіїв через 30 хв експозиції у модельному середовищі, яке імітує умови ректального введення. Результати наведено у вигляді планувальної матриці та аналітичних показників у табл. 1. Одержані дані дали можливість встановити залежність швидкості та повноти вивільнення триазольної сполуки від вмісту твіну-80, що є підґрунтям для подальшої оптимізації складу лікарської форми.

Таблиця 1

Матриця планування і показники визначення вивільнення похідного 1,2,4-триазолу (%) із супозиторіїв ректальних

Концентрація твіну-80 у супозиторіях, % (фактор А)	Номери випробувань		Сума	Середнє	
	1	2			
0,5	39,4	40,2	79,6	39,8	
1	40,2	41,8	82	41	
2	46,6	49,8	96,4	48,2	
3	47,8	45,6	93,4	46,7	
5	42,5	44,3	86,8	43,4	
Сума	438,2				
Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ}	F _{табл}
Концентрація Твіну-80	4	134,27	36,43	37,18	3,5
Помилка	10	6,72	0,75	—	—
Загальна сума	14	140,99	—	—	—

Результати дисперсійного аналізу продемонстрували статистично достовірний вплив концентрації поверхнево-активної речовини (твіну-80) на процес вивільнення 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу з ректальних супозиторних композицій «Онкотриазол Прост». Значення експериментального критерію Фішера ($F_{\text{експ}}$) перевищувало табличне значення ($F_{\text{табл}}$), що свідчить про наявність суттєвих відмінностей між порівнюваними групами та підтверджує значущий ефект варіації концентрації ПАР на ефективність вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта.

Для подальшої оцінки характеру цих відмінностей було здійснено постгок-аналіз із використанням множинного рангового критерію Дункана [20], що дав змогу ранжувати досліджувані концентрації твіну-80 за ступенем сприяння вивільненню 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу. Встановлено такий по-

рядок переваги: $2\% > 3\% > 5\% > 1\% > 0,5\%$. З одержаних результатів випливає, що підвищення концентрації твіну-80 до 2% супроводжується зростанням ефективності вивільнення діючої речовини, однак подальше збільшення його вмісту (до 3% та 5%) не лише не дає додаткового позитивного ефекту, але й супроводжується певним зниженням інтенсивності вивільнення, ймовірно внаслідок підвищення в'язкості супозиторної основи або формування мікрооточення, що утруднює дифузію АФІ.

Таким чином, оптимальною концентрацією твіну-80 у складі ректальних супозиторіїв «Онкотриазол Прост» слід вважати 2% від маси лікарської форми. Саме за цього рівня введення ПАР досягається максимальне вивільнення активної речовини, що підтверджує доцільність включення зазначеної концентрації твіну-80 до рецептурного складу супозиторної лікарської форми.

За результатами біологічних та технологічних досліджень запропоновано технологію виробництва ректальних супозиторіїв протипухлинної дії «Онкотриазол Прост» та складено відповідну технологічну схему (рисунк).

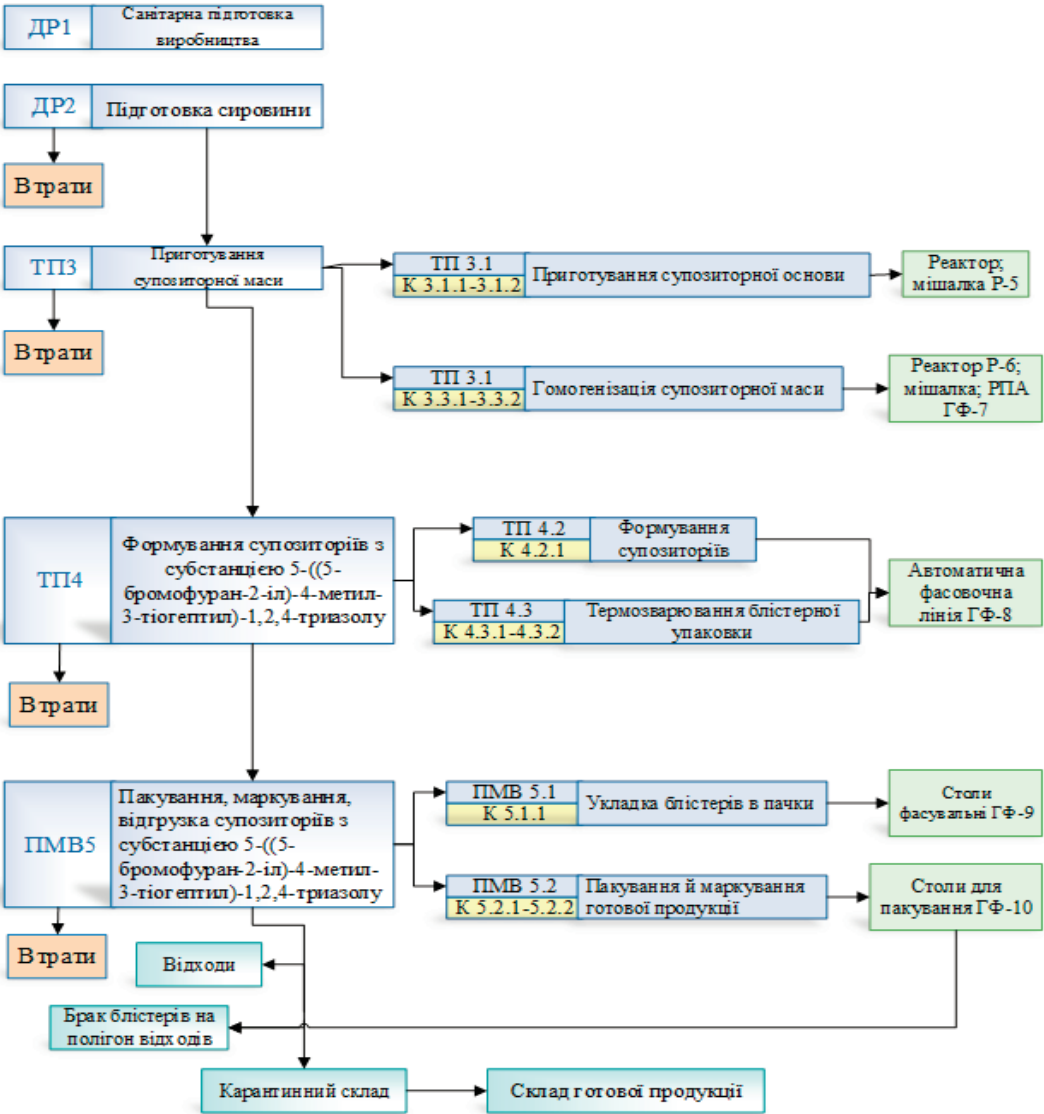


Рис. Блок-схема технологічного процесу виробництва ректальних супозиторіїв

Наводимо опис стадій технологічного процесу на основі 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу.

ДР 1. Підготовка виробництва

Санітарну підготовку виробничих приміщень, обладнання та інвентарю роблять згідно з вимогами внутрішнього стандарту підприємства. Після завершення прибирання контролер якості здійснює візуальний огляд та документальне підтвердження придатності приміщень для початку процесу.

ДР 2. Підготовка сировини

ДР 2.1. Подрібнення діючої речовини

Субстанцію 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол подрібнюють у кульковому млині типу ГФ-1 до розміру частинок не більше 0,25 мм (К 2.1.1).

ДР 2.2. Просіювання

Подрібнений порошок просіюють через сито 0,25 мм на вібраційному ситі ГФ-2 (К 2.2.1), щоб забезпечити однорідність фракцій.

ДР 2.3. Відважування компонентів

На аналітичних терезах КП-3 у попередньо промарковані індивідуальні ємності відважують: поліетиленоксид-400 (ПЕО-400) (К 2.3.1), поліетиленоксид-1500 (ПЕО-1500) (К 2.3.2), емульгатор твін-80 (К 2.3.3), подрібнений та просіяний триазольний похідний (К 2.3.4).

Сировину маркують, закривають та транспортують на ділянку приготування супозиторної маси.

ТП 3. Приготування супозиторної маси

ТП 3.1. Приготування супозиторної основи

У реактор-змішувач Р-5 з якореподібною мішалкою подають ПЕО-400, ПЕО-1500 та твін-80. Ведуть нагрівання до 70–75 °С (К 3.1.1) за постійного перемішування до одержання прозорої, однорідної маси (К 3.1.2).

ТП 3.2. Диспергування діючої речовини

У другий реактор Р-6, нагрітий до 70–75 °С (К 3.2.1), вводять частину розплавленої основи (2–3-кратна маса діючої речовини), а потім поступово додають подрібнений триазольний похідний (К 3.2.2). Перемішують до утворення гомогенної суспензії (К 3.2.3). Далі вводять прозору, однорідну масу з Р-5 до основи і продовжують перемішування.

ТП 3.3. Гомогенізація маси

Готову масу із Р-6 піддають гомогенізації в роторно-пульсаційному апараті ГФ-7 (К 3.3.1) (гомогенізацію здійснюють за температури 70 ± 2 °С та швидкості 500 об/хв упродовж 10 хв). Після завершення операції технолог передає зразок на контроль однорідності та кількісного вмісту триазольного похідного (К 3.3.2). У разі виявлення неоднорідності виконують повторну гомогенізацію.

ТП 4. Формування супозиторіїв

ТП 4.1. Дозування супозиторної маси

Після отримання позитивного висновку ВКЯ супозиторну масу температурою 55 ± 1 °С (К 4.1.1) перекачують у дозатор автоматичної лінії ГФ-8. Масу заповнюють

у комірки полімерної стрічки. Здійснюється періодичний контроль маси супозиторіїв (К 4.1.2), у разі відхилення відбувається коригування дози.

ТП 4.2. Охолодження супозиторіїв

Стрічку з дозованою масою спрямовують через охолоджувальну секцію, забезпечуючи повільне та рівномірне застигання (К 4.2.1).

ТП 4.3. Термозварювання та нарізання

Після охолодження комірки герметично заварюють. Контролер здійснює візуальний огляд швів (К 4.3.1). Стрічку нарізають на сегменти по 5 супозиторіїв (К 4.3.2). Дефектні упаковки видаляють.

ПМВ 5. Пакування, маркування, відвантаження

ПМВ 5.1. Укладання в споживчу тару

Упакування по 2 блістери в картонні пачки роблять вручну на фасувальних столах ГФ-9. До кожної пачки вкладають інструкцію. Пачки етикетують, наносять серію, термін придатності (К 5.1.1) і передають на наступну стадію.

ПМВ 5.2. Групове пакування і маркування

Пачки складають у картонні коробки на пакувальному столі ГФ-10. Додають пакувальний лист. Коробки маркують відповідно до вимог (К 5.2.1), наклеюють штрих-коди та передають на карантинне зберігання.

Фінальний контроль і документація

Контролер ВКЯ відбирає проби готової продукції для випробувань. Після підтвердження відповідності формується досьє серії: сертифікат якості, аналітичні паспорти, етикетки, протоколи всіх технологічних етапів. Упаковану продукцію після дозволу ВКЯ переміщують на склад готової продукції (К 5.2.2). Після завершення – очищення приміщень та обладнання.

Визначення активного фармацевтичного інгредієнта за допомогою газової хроматографії

Ідентифікацію та кількісне визначення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) у складі препарату виконують одночасно, застосовуючи методику газової хроматографії (ГХ). Для цього використовують метод зовнішнього стандарту, який передбачає порівняння часу утримування піка активної сполуки 5-((5-бромфуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу з часом утримування відповідного піка на хроматограмі дослідного зразка препарату. Окрім цього, здійснюють зіставлення хроматографічного профілю випробовуваного зразка з профілем стандартного розчину для підтвердження тотожності.

Оцінка роботи хроматографічної системи

Перед виконанням основного аналізу здійснюють перевірку працездатності хроматографічної системи. Одним із ключових параметрів є ефективність колонкового розділення, яку визначають через кількість теоретичних тарілок (N). Для аналізу вважають прийнятним, якщо пікове розділення забезпечує щонайменше 4 000 теоретичних тарілок, що свідчить про належну ефективність колонки.

Приготування рухомих фаз

Рухома фаза А. У мірну колбу на 1 000,0 мл вносять 1,00 мл мурашиної кислоти Р, розчиняють її в 100 мл високоякісної очищеної води Р. Після цього розчин доводять очищеною водою Р до позначки, ретельно перемішуючи вміст колби.

Рухома фаза В. До мірної колби об'ємом 1 000,0 мл додають 1,00 мл мурашиної кислоти Р, розчиняють у 100 мл ацетонітрилу Р, після чого доводять об'єм до мітки тим самим розчинником ацетонітрилом Р. Одержану суміш інтенсивно перемішують до однорідності.

Підготовка розчинів

Робочий стандартний розчин. Близько 100 мг (точна навіска) еталонного зразка 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу вносять у мірну колбу на 100,0 мл. Речовину розчиняють у 50 мл суміші, що складається з 50% етилового спирту Р та 50% очищеної води Р. Після чого об'єм доводять до мітки тією самою сумішшю і змішують до повного розчинення.

Розчин для перевірки ефективності системи. В аналогічний спосіб готують розчин для контролю роботи хроматографічної системи: до мірної колби на 100,0 мл вносять 100 мг стандартного зразка АФІ, розчиняють у 50 мл суміші, що складається з 50% етилового спирту Р та 50% очищеної води Р. Доводять до мітки та перемішують.

Дослідний розчин. Для аналізу досліджуваної субстанції беруть навіску масою приблизно 100 мг зі зазначенням точної ваги. Її розчиняють у 50 мл суміші, що складається з 50% етилового спирту Р та 50% очищеної води Р у мірній колбі на 100,0 мл, доводять об'єм розчином до позначки, після чого розчин ретельно перемішують для досягнення повної однорідності.

Результати дослідження та обговорення

Час утримування піка активного фармацевтичного інгредієнта при хроматографуванні за встановленими умовами становить приблизно 4,15 хв. Цей показник дає змогу ідентифікувати речовину шляхом порівняння з піком стандартного зразка.

Для оцінки точності методу визначення вмісту АФІ використовують відносне стандартне відхилення (*RSD*) результатів повторних вимірювань. У табл. 2 наведено максимально допустимі значення *RSD*_{max} залежно від кількості вимірювань (*n*), відповідно до вимог валідованих аналітичних методик.

Таблиця 2

Вимоги до *RSD*_{max}

<i>n</i>	2	3	4	5	6	7	8
<i>RSD</i> _{max}	0,48	1,26	1,80	2,23	2,58	2,89	3,17

Вміст АФІ в субстанції 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу *X*, %, визначають за формулою:

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

де *S*_{*x*} – середнє значення площі піка АФІ 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу для хроматограм досліджуваного розчину;

*S*_{*st*} – середнє значення площі піка АФІ 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол для хроматограм розчину стандартного зразка;

m_{st} – маса наважки стандартного зразка АФІ 5-((5-бромомуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазол, г;
 m_x – маса наважки досліджуваного зразка субстанції 5-((5-бромомуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу, г;
 P – вміст основної речовини у робочому стандартному зразку, %;
 w – вміст води в субстанції 5-((5-бромомуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу, %

Лінійність аналітичного методу оцінювали шляхом уведення до хроматографічної системи різних об'ємів стандартного розчину 5-((5-бромомуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу: 0,8; 0,85; 0,9; 0,95; 1,00; 1,05; 1,10; 1,15 та 1,20 мкл. Побудовано графічну залежність площі піка від кількості введеної речовини за довжинах хвиль 204, 210 та 254 нм. Найвищий коефіцієнт кореляції (R^2) було зафіксовано за 254 нм, що свідчить про оптимальну чутливість методу на цій довжині хвилі.

Умови кількісного визначення обґрунтовані фізико-хімічними властивостями досліджуваної сполуки, яка є гідрофільною та слабо утримується на зворотно-фазовому сорбенті. У зв'язку з цим хроматографування здійснювали на силікагелевому носії в режимі HILIC (гідрофільна взаємодійна хроматографія). Як рухому фазу використовували суміш води та ацетонітрилу у співвідношенні 20:80 (v/v) з додаванням 0,1% мурашиної кислоти для підвищення ефективності елюювання.

Для перевірки відтворюваності хроматографічної системи робили п'ятикратне хроматографування стандартного розчину. Результати наведено в табл. 3. Отримані значення відносного стандартного відхилення (RSD) не перевищували допустимі межі, визначені ДФУ, для відповідної кількості вимірювань (n). Враховуючи це, кожний розчин порівняння та випробовуваний зразок хроматографували по два рази для кожної наважки досліджуваної субстанції.

Таблиця 3
Результати перевірки придатності хроматографічної системи по RSD

№ хроматограми	S_{st}	Середнє S_{st}	RSD , %	RSD , % _{max} за ДФУ
1	508	–	–	–
2	510,2	509,6	0,1110	0,32
3	511,9	510,03	0,1667	0,84
4	513,5	510,65	0,2772	1,20
5	515,2	511,8	0,5566	1,48

Розроблений метод рідинної хроматографії з використанням зовнішнього стандарту є придатним для кількісного визначення 5-((5-бромомуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолу. Метод демонструє задовільну лінійність у діапазоні введених об'ємів 0,8–1,2 мкл із найвищим коефіцієнтом кореляції за довжини хвилі 254 нм. Обґрунтоване використання режиму гідрофільної взаємодійної хроматографії з силікагелевим сорбентом та елюентом на основі води й ацетонітрилу (20:80) із додаванням 0,1% мурашиної кислоти забезпечує ефективне розділення аналіту. Перевірка функціональності хроматографічної системи засвідчила відповідність показників точ-

ності встановленим вимогам, що підтверджується значеннями *RSD*, які не перевищують допустимі межі, визначені ДФУ. Таким чином, методика може бути рекомендована для подальшого застосування в кількісному контролі якості зазначеної сполуки.

Висновки

1. Оптимізовано рецептурний склад та технологічний процес виготовлення ректальних супозиторіїв «Онкотриазол Прост» із новою потенційно протипухлинною сполукою – 5-((5-бромофуран-2-іл)-4-метил-3-тіогептил)-1,2,4-триазолом. Встановлено безпечну концентрацію діючої речовини (0,075 г/супозиторій) на основі міжвидової екстраполяції та стандартного коефіцієнта запасу.

2. Визначено оптимальну супозиторну основу – сплав ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 60:40 мас.%, що забезпечує однорідність, стабільність та біодоступність препарату за ректального введення. Оптимальним вмістом емульгатора є 2% твін-80, що забезпечує найліпшу ефективність вивільнення активної речовини. Подальше підвищення концентрації твін-80 (до 3% та 5%) не лише не поліпшує цей показник, але й супроводжується його зниженням, імовірно через підвищення в'язкості основи або формування мікрооточення, яке гальмує дифузію АФІ.

3. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення діючої речовини методом рідинної хроматографії, що демонструє високу селективність, лінійність ($R^2 > 0,99$ за 254 нм) і точність згідно з вимогами фармакопейного контролю.

Список використаної літератури

1. Dmytrenko O., Lutsenko T., Dmytrenko A., Bessalova O. Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*. 2024. N 9 (2). P. 407–425. <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>
2. Hasan S. H., Murshid M. G., Ashrafi S. S., Somrat M. S. A. Non-Opioid Rectal Suppositories in Post Cesarean Delivery Pain Management. *Sch. J. App. Med. Sci*. 2024. N 11. P. 1670–1676. <https://doi.org/10.36347/sjams.2024.v12i11.038>
3. Park H. J., Kim D. W. Customizable Self-Microemulsifying Rectal Suppositories by Semisolid Extrusion 3D Printing. *Pharmaceutics*. 2024. N 16. P. 1359. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111359>
4. Costa A. E. N. A., de Queiroz N. S., de Melo A. C. Scoping review of rectal suppositories use instructions: exploring variations across technical references. *Brazilian J. Health Review*. 2024. N 7 (9). P. e74996. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n9-199>
5. Veldandi S., Madikonda P. K., Sailaja A. K., Balakrishna V. Standardization of Phala Varthi an Ayurvedic Rectal Suppository. *Ayushdhara*. 2023. N 10 (5). P. 49–57. <https://doi.org/10.47070/ayushdhara.v10i5.1379>
6. Yurttaş L., Evren A. E., Kubilay A. 3,4,5-Trisubstituted-1,2,4-triazole derivatives as antiproliferative agents: Synthesis, *in vitro* evaluation and molecular modelling. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2020. N 17 (12). P. 1502–1515. <https://dx.doi.org/10.2174/1570180817999200712190831>
7. Agarwal D. S., Sakhuja R., Beteck R. M., Legoabe L. J. Steroid-triazole conjugates: A brief overview of synthesis and their application as anticancer agents. *Steroids*. 2023. N 197. P. 109258. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109258>
8. Prodea A., Milan A., Mioc M. et al. Novel Betulin-1,2,4-Triazole Derivatives Promote In Vitro Dose-Dependent Anticancer Cytotoxicity. *Processes*. 2024. N 12 (1). P. 24. <https://doi.org/10.3390/pr12010024>
9. Karpenko Y., Gulnur K., Parchenko V. et al. A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J. Biomol. Struct. Dyn*. 2023. V. 42. N 3. P. 1220–1236. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2253906>
10. Couturier C. P., Ayyadhury S., Le P. U. et al. Single-cell RNA-seq reveals that glioblastoma recapitulates a normal neurodevelopmental hierarchy. *Nat Commun*. 2020. N 11. P. 3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17186-5>

11. Lee S., Weiss T., Bühler M. et al. High-throughput identification of repurposable neuroactive drugs with potent anti-glioblastoma activity. *Nat Med.* 2024. N 30. P. 3196–3208. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03224-y>
12. Golembiovskaya O., Dmytrenko O., Galkin A. Design and Development of Novel Herbal Suppository Formulation for Prostatitis Treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 2024. N 8 (4). P. 23–38. <https://ibb.kpi.ua/article/view/317124>
13. Хоменко К. В., Медведєва К. П., Бушуєва І. В. та ін. Кількісне визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в м'якій лікарській формі спектрофотометричним методом. *Фармац. журн.* 2023. Т. 78. № 2. С. 20–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.23.03>
14. Organization for Economic Co-operation and Development. Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method (OECD Test Guideline 423). Paris: OECD Publishing, 2001. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_9789264071001-en
15. Борко Є. А. Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином. Дис. ... д-ра філософії: 15.00. Харків, 2022. 273 с.
16. Sultan T., Hamid S., Hassan S., Hussain K., Ahmed A., Bashir L., Naz S., Maqbool T. Development and evaluation of immediate release diclofenac sodium suppositories. *Pakistan Journal of Biological Sciences.* 2018. N 31 (5). P. 1791–1795. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2000.1755.1757>
17. Кльосова К. Г., Бушуєва І. В. Розробка технології виробництва вагінальних супозиторіїв з трифазолом. *Український журнал військової медицини.* 2023. Т. 4. № 4. С. 126–130. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-126](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-126)
18. Левачкова Ю. В., Ковальов В. В., Ярних Т. Г., Олійник С. В. Обґрунтування вибору супозиторної основи ректальних супозиторіїв із протизапальною дією. *Фармац. часопис.* 2023. № 1. С. 30–35. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13562>
19. Kumar A., Kolay A., Havelikar U. Modern Aspects of Suppositories: A Review. *Eur. J. Pharmac. Res.* 2023. N 3 (4). P. 23–29. <https://doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.4.68>
20. Bialik M., Kuras M., Sobczak M., Oledzka E. Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. N 22 (11). P. 5500. <https://doi.org/10.3390/ijms22115500>

References

1. Dmytrenko, O., Lutsenko, T., Dmytrenko, A., & Bespalova, O. (2024). Assessment of Efficiency and Safety of Phytocomposition with Prostate-Protective Properties in the form of Rectal Suppositories. *Natural and Engineering Sciences*, 9 (2), 407–425. <https://doi.org/10.28978/nesciences.1465276>
2. Hasan, S. H., Murshid, M. G., Ashrafi, S. S., & Somrat, M. S. A. (2024). Non-Opioid Rectal Suppositories in Post Cesarean Delivery Pain Management. *Sch. J. App. Med. Sci.*, 11, 1670–1676. <https://doi.org/10.36347/sjams.2024.v12i11.038>
3. Park, H. J., & Kim, D. W. (2024). Customizable Self-Microemulsifying Rectal Suppositories by Semisolid Extrusion 3D Printing. *Pharmaceutics*, 16 (11), 1359. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111359>
4. Costa, A. E. N. A., de Queiroz, N. S., & de Melo, A. C. (2024). Scoping review of rectal suppositories use instructions: exploring variations across technical references. *Brazilian Journal of Health Review*, 7 (9), e74996. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n9-199>
5. Veldandi, S., Madikonda, P. K., Sailaja, A. K., & Balakrishna, V. (2023). Standardization of Phala Varthi an Ayurvedic Rectal Suppository. *Ayushdhara*, 10 (5), 49–57. <https://doi.org/10.47070/ayushdhara.v10i5.1379>
6. Yurttaş, L., Evren, A. E., Kubilay, A., Temel, H. E., & Çiftçi, G. A. (2020). 3,4,5-Trisubstituted-1,2,4-triazole derivatives as antiproliferative agents: Synthesis, in vitro evaluation and molecular modelling. *Letters in Drug Design & Discovery*, 17 (12), 1502–1515.
7. Agarwal, D. S., Sakhuja, R., Beteck, R. M., & Legoabe, L. J. (2023). Steroid-triazole conjugates: A brief overview of synthesis and their application as anticancer agents. *Steroids*, 197, 109258. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109258>
8. Prodea, A., Milan, A., Mioc, M., Mioc, A., Oprean, C., Racoviceanu, R., ... & Şoica, C. (2024). Novel Betulin-1,2,4-Triazole Derivatives Promote In Vitro Dose-Dependent Anticancer Cytotoxicity. *Processes*, 12 (1), 24. <https://doi.org/10.3390/pr12010024>
9. Karpenko, Yu., Gulnur, K., Parchenko, V., Burak, T., Parham, T., Omer, F., ... & Koray, S. (2023). A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking

studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 42 (3), 1220–1236. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2253906>

10. Couturier, C. P., Ayyadhury, S., Le, P. U., Nadaf, J., Monlong, J., Riva, G., ... & Petrecca, K. (2020). Single-cell RNA-seq reveals that glioblastoma recapitulates a normal neurodevelopmental hierarchy. *Nature Communications*, 11 (1), 3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17186-5>

11. Lee, S., Weiss, T., Bühler, M., Mena, J., Lottenbach, Z., Wegmann, R., ... & Snijder, B. (2024). High-throughput identification of repurposable neuroactive drugs with potent anti-glioblastoma activity. *Nature Medicine*, 30 (11), 3196–3208.

12. Golembiovska, O., Dmytrenko, O., & Galkin, A. (2024). Design and Development of Novel Herbal Suppository Formulation for Prostatitis Treatment. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 8 (4), 23–38. <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.4.317124>

13. Khomenko, K. V., Medvedieva, K. P., Bushueva, I. V., Vasiuk, S. A., & Polova, Z. M. (2023). Kilkisne vyznachennia 4-((5-(detsyltio)-4-metyl-4-H-1,2,4-triazol-3-il)metyl)morfolinu v miakii likarskii formi spektrofotometrychnym metodom [Quantitative determination of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in the soft medicinal form by spectrophotometric method]. *Farmats. zhurn.*, 78, 2, 20–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.23.03> [in Ukrainian].

14. Organization for Economic Co-operation and Development. (2001). Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method (OECD Test Guideline 423). OECD Publishing. 2025, from https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-423-acute-oral-toxicity-acute-toxic-class-method_9789264071001-en

15. Borko, Ye. A. Rozrobka skladu ta tekhnolohii supozytoriiiv rektalnykh z diosminom ta hesperydinom [Development of composition and technology of rectal suppositories with diosmin and hesperidin]. Dys. ... d-ra filosofii: 15.00. Kharkiv, 2022. 273 s. [in Ukrainian].

16. Sultan, T., Hamid, S., Hassan, S., Hussain, K., Ahmed, A., Bashir, L., ... & Maqbool, T. (2018). Development and evaluation of immediate release diclofenac sodium suppositories. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 31 (5), 1791–1795. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2000.1755.1795>

17. Klosova, K. H., & Bushueva, I. V. (2023) Rozrobka tekhnolohii vyrobnytstva vahinalnykh supozytoriiiv z trifuzolom [Development of technology for the production of vaginal suppositories with trifuzol]. *Ukrainskyi zhurnal viiskovoi medytsyny*, 4 (4), 126–130. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4\(4\)-126](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.4(4)-126) [in Ukrainian].

18. Levachkova, Yu. V., Kovalov, V. V., Yarnykh, T. H., & Oliinyk, S. V. (2023). Obgruntuvannia vyboru supozytornoi osnovy rektalnykh supozytoriiiv iz protyzapalnoiui diieiu [Substantiation for the choice of suppository base of the rectal suppositories with anti-inflammatory activity]. *Farmats. chasopys*, 1, 30–35. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.1.13562> [in Ukrainian].

19. Kumar, A., Kolay, A., & Havelikar, U. (2023). Modern Aspects of Suppositories. A Review. *Eur. J. Pharmac. Res.*, 3 (4), 23–29. <https://doi.org/10.24018/ejpharma.2023.3.4.68>

20. Bialik, M., Kuras, M., Sobczak, M., & Oledzka, E. (2021). Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (11), 5500. <https://doi.org/10.3390/ijms22115500>

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Парченко М. В. – дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, написання тексту, висновки, редагування;

Бушуєва І. В. – ідея, анотації, статистична обробка даних, резюме, участь у написанні статті, корекція статті, редагування;

Смойловська Г. П. – участь у написанні статті, статистична обробка даних, корекція статті;

Римар М. В. – участь у зборі літератури.

Надійшла до редакції 14 квітня 2025 р.

Прийнято до друку 29 травня 2025 р.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Бушуєва І. В.)