

УДК 661.12 + 615.45

doi:10.20998/2413-4295.2018.09.37

РАСТВОРИМОСТЬ СИЛДЕНАФИЛА ЦИТРАТА В СИСТЕМАХ ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ–ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

А. А. ЧЕРНЫЙ¹, Д. С. ОЛЕЙНИКОВ¹, Р. П. САВЯК¹, В. Г. ТИМКО¹, С. А. КОНДРАТОВ^{2*}

¹ Научно–производственная фирма «Микрохим», г. Рубежное, Луганская обл., УКРАИНА

² Кафедра высшей математики и компьютерных технологий Института химических технологий Восточноукраинского национального университета им. В.Даля, г. Рубежное, Луганская обл., УКРАИНА

*e-mail: kondratovsa@gmail.com

АННОТАЦИЯ Исследованы закономерности растворения силденафила цитрата в смесях вода–полиэтиленгликоль с молекулярными массами 200, 400 и 600, полиэтиленгликоль–400 – 1,2–пропиленгликоль, а также подкисленные до pH 4 системы полиэтиленгликоль–400 – 1,2–пропиленгликоль. При подкислении системы ПГ–ПЭГ до pH 4 растворимость силденафила цитрата достигает 24 % масс. Показано, что кривые растворимости в системе ПЭГ–вода хорошо описываются моделью Жуйбана–Акри. Для систем ПГ–ПЭГ–400 предложена модифицированная модель Жуйбана–Акри. На основе оптимального состава смеси растворителей разработана рецептура производства силденафила цитрата в форме спрея.

Ключевые слова: силденафила цитрат; полиэтиленгликоль; пропиленгликоль; растворимость; спрей; математические модели

THE SOLUBILITY OF SOLDENAFIL CITRATE IN PROPYLENE GLYCOL– POLYETHYLENE GLYCOL SYSTEMS

A. CHORNYI¹, D. OLEJNIKOV¹, R. SAVYAK¹, V. TIMKO¹, S. KONDRATOV²

¹ Research and Production Company "Microkhim", Ltd, Rubezhnoye, UKRAINE

² Department of mathematics and computer technologies Institute of Chemical Technology of Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, Rubezhnoye, UKRAINE

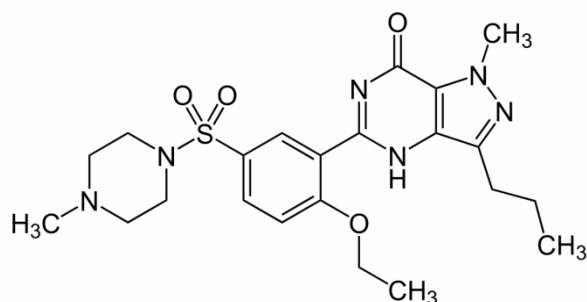
ABSTRACT The aim of the work is to study the dissolution curves of sildenafil citrate in binary media containing polyethylene glycols, to reveal the regularities of dissolution, to select the optimal solvent composition, to develop mathematical models of the process, to develop the sildenafil citrate preparation in a spray form on the basis of the results of studies. The regularities of the dissolution of sildenafil citrate in water-polyethylene glycol mixtures (molecular weights 200, 400, 600) and polyethylene glycol-400–1,2-propylene glycol system were investigated. It was found that the solubility curves of the systems studied have an extreme nature. The position of the maximum in the PEG-water systems (80-90 % by weight of PEG) does not depend on the molecular weight of the polymer. In the PG-PEG system, the shift in the position of the maximum to the region of ~ 10% occurs together with a simultaneous increase in the solubility about 2 times in the comparison of water systems. If the PG-PEG-400 system is acidified to pH 4, the solubility of SFC increases, reaching a maximum of 24 % by weight at the point of maximum. It was shown that the solubility curves in the PEG-water system are well described by the Jouyban–Acree model. For PG-PEG-400 systems, the agreement between the data and the model is unsatisfactory. The modified version of the Jouyban–Acree was proposed. The degree function of the pair product is the concentration of the components of the solvent mixture used in the modified model. The procedure for calculating of parameters by non-linear least-squares methods with the help of Excel was proposed. The model allows us to describe satisfactorily the solubility of SFC in PG-PEG-400 systems. The formulation of production of sildenafil citrate in the form of a spray based on the optimal composition of the solvent mixture has been developed. The industrial release of the spray is organized.

Keywords: sildenafil citrate; polyethylene glycol; propylene glycol; solubility; spray; mathematical models

Введение

Эректильная дисфункция является одной из основных медицинских проблем мужчин среднего и пожилого возраста. Распространенность ее среди мужчин разного возраста составляет 10–20 % [1, 2]. Эти показатели делают лечение и профилактику эректильной дисфункции одной из важных социальных задач.

Для лечения этого заболевания с 1998 г. в клинической практике применяется разработанный фирмой Pfizer силденафила цитрат (SFC) (I), который является основой таблетированного препарата с торговым названием "Viagra®". При приеме вовнутрь препарат быстро всасывается, его биодоступность составляет 41 %, время достижения максимальной концентрации в крови составляет 60 мин, время половинного выведения – 4 часа [3].



(I)

Силденафила цитрат за почти 20 лет клинического применения показал высокую эффективность (до 80 %) и безопасность у различных категорий больных с ЭД.

Таблетированная форма имеет недостатки. Так, при приеме силденафила цитрата одновременно с употреблением пищи с высоким содержанием жиров, скорость всасывания значительно снижается, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается на 60 мин. При этом максимальная концентрация в крови в среднем уменьшается на 29% [4]. Это снижает эффективность препарата. В связи с этим разработка лекарственных форм силденафила, альтернативных таблетированной форме, является актуальной задачей.

2 Анализ литературных данных и постановка проблемы

Наиболее интересной альтернативой таблетированной форме SFC может быть препарат в форме спрея для введения в полость рта. Полость рта является удобным и безболезненным участком для введения лекарственного средства с высокой проницаемостью и поступлением в большом количестве в кровь [5]. Это приводит к быстрому началу действия лекарственного препарата, что существенно для SFC, когда требуется быстрая доставка и редкий прием. Кроме того, скорость всасывания и биодоступность действующего вещества в этом случае не зависят от пищи, которую употребляет человек.

К настоящему времени запатентованы несколько композиций SFC для применения в виде спрея. В [6] предложена водная жидкая композиция на основе раствора SFC, содержащая пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и глицерин, с pH от 4 до 6. Однако содержание SFC в не превышает 1 %, что требует большого объема введения. В [7] предложена композиция на основе раствора SFC и его фармацевтически-приемлемых солей в водно-органических растворах, содержащих полярные органические растворители: этанола, пропиленгликоля (ПГ) или полиэтиленгликоля (ПЭГ), органическую или неорганическую кислоту для обеспечения pH 1,5–3, а также пропеллент и вкусовые

добавки. В [8] предлагается готовить спрей силденафила в виде тонкой дисперсии с содержанием твердой фазы 0,1–25 %. Композиция содержит водно-органический растворитель (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этанол), пропеллент и вкусовые добавки. Однако в этом случае композиция имеет меньшую биодоступность по сравнению с раствором и имеет тенденцию к расслоению и возможности забивания сопла распылителя.

В настоящее время не найдено достаточно эффективной системы фармацевтически приемлемых растворителей для получения достаточно высокой (не менее 10 % масс.) концентрации силденафила цитрата.

Силденафил цитрат довольно слабо растворим в воде и этаноле (4–5 г/л при 20 °C) [9]. В то же время известно, что в смеси полярных растворителей кривые растворения носят обычно экстремальный характер, с наличием в середине кривой одного, а иногда двух максимумов, в которых растворимость выше, чем в каждом из индивидуальных компонентов [10–14]. Не является исключением и SFC: в системе вода–этанол растворимость в точке максимума возрастает до 14 г/л [9]. В физико-химической фармакологии разработаны подходы к управлению растворимостью препаратов, в первую очередь путем изменения кислотности среды [12,13]. Это позволяет надеяться найти состав смеси растворителей, обеспечивающих достаточную концентрацию SFC.

Среди растворителей, которые можно применять для приготовления лекарственных препаратов, наибольший интерес представляют полиэтиленгликоли (ПЭГ). Эти соединения обладают рядом уникальных свойств, как компонентов лекарственных препаратов, которые не ограничиваются только их растворяющими свойствами [15].

Цель работы

Исследование кривых растворения силденафила цитрата в бинарных средах, содержащих полиэтиленгликоли, выявление закономерностей растворения, среды, подбор оптимального состава растворителя, разработка математических моделей процесса, разработка на основе результатов исследований препарата силденафила цитрата в спрей-форме.

Методы эксперимента

В работе использовали:

- силденафила цитрат фармакопейный производства Гетеро Драгз Лимитед, Индия;
- полиэтиленгликоли – 200, 400, 600 фармакопейные производства BASF, Германия.
- 1,2-пропиленгликоль фармакопейный производства BASF, Германия.

Пределную концентрацию силденафила цитрата в растворах определяли путем растворения избыточного количества силденафила цитрата в исследуемом растворителе. Растворение силденафила осуществляли при интенсивном перемешивании и постоянной температуре 20 °С в течение 24 часов. Полученную суспензию отфильтровывали. Содержание силденафила цитрата в растворе определяли методом ВЭЖХ в соответствии с [16].

Анализ проб проводили на жидкостном хроматографе SHIMADZU LC-2010 СНТ с УФ-детектором (Япония). Используемая колонка – Zorbax SB-C18 4,6 мм×150 мм×5 мкм (США). Подвижная фаза: метанол – 25 %, ацетонитрил – 17 %, 0,05 М раствор триэтиламина с рН 3,0 – 58 %.

Исследование закономерностей растворимости SFC

На первом этапе получили и проанализировали кривые растворения SFC, используя в качестве среды бинарные смеси вода–ПЭГ с молекулярными массами 200, 400, 600, и 1,2–пропиленгликоль (ПГ) – ПЭГ–400.

Как следует из рис. 1, растворимость SFC в смеси ПЭГ – вода в зависимости от состава носит экстремальный характер: на кривых растворимости имеется четко выраженный максимум. Можно отметить следующие особенности. Растворимость SFC в системе ПЭГ–вода увеличивается в ряду:

$$\text{ПЭГ-200} < \text{ПЭГ-400} < \text{ПЭГ-600},$$

то есть, с увеличением молекулярной массы соразстворителя. В чистом ПЭГ растворимость при 20 °С также несколько увеличивается с ростом молекулярной массы: для ПЭГ–200, 400, 600 она составляет, соответственно, 3,3; 3,5 и 4,2 % масс. Второй особенностью является то, что положение максимума (80–90 % ПЭГ, рис. 1) практически совпадает для ПЭГ–200, 400 и 600. При этом, отношение растворимости в точке максимума и в чистом ПЭГ линейно зависит от молекулярной массы полимера (рис. 2). Уравнение прямой (рис. 2):

$$S_{\text{отн}} = 1,0595 + 8,8203 \cdot 10^{-4} \cdot M_{\text{ПЭГ}}, \quad (1)$$

Коэффициент детерминации $R^2=0,996$.

При переходе от системы вода–ПЭГ к системе ПГ–ПЭГ происходят следующие изменения (рис. 1):

- увеличивается растворимость SFC: кривая растворимости в ПГ–ПЭГ–400 лежит выше, чем кривые растворимости в системе вода–ПЭГ. Вследствие этого относительная максимальная растворимость в системе ПГ–ПЭГ–400 ($S_{\text{отн}} = 3,1$) существенно выше, чем в системе вода–ПЭГ;

- положение максимума растворимости сдвигается в сторону низкой концентрации ПЭГ–400 и наблюдается при массовой доле $f_{\text{ПЭГ}} = 0,1$;

В результате этих исследований удалось увеличить растворимость SFC с 3–4 % в чистых растворителях до 10–11 % в системе ПГ–ПЭГ–400.

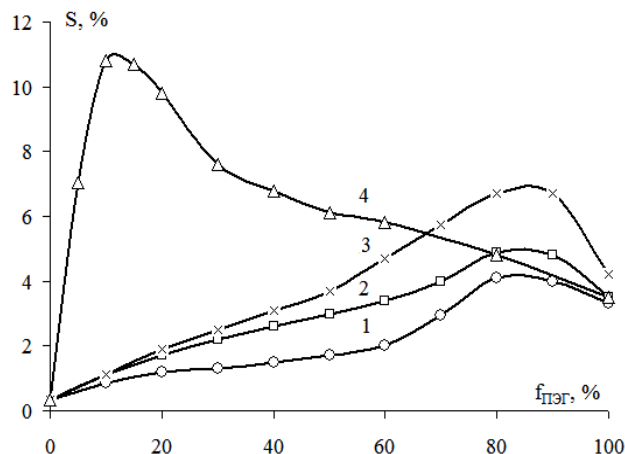


Рис. 1 – Растворимость силденафила цитрата (S , % масс.) от массовой доли ПЭГ в системах: вода – ПЭГ–200 (1), вода–ПЭГ–400 (2), вода–ПЭГ–600 (3), пропиленгликоль–ПЭГ–400 (4)

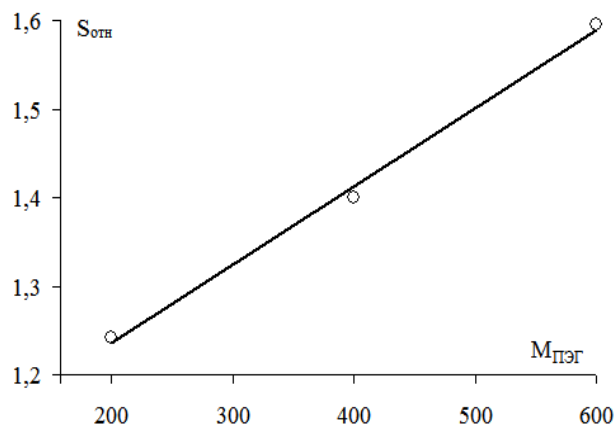


Рис.2 – Зависимость отношения максимальной растворимости SFC в системе ПЭГ–вода к растворимости в чистом ПЭГ ($S_{\text{отн}}$) от молекулярной массы полимера ($M_{\text{ПЭГ}}$)

Для исследования возможности дальнейшего увеличения растворимости изучено влияние кислотности среды. На первом этапе проведено изучение растворимости SFC в растворах хлористоводородной кислоты при рН 3–6, то есть, в диапазоне, допускаемым фармакологией для препаратов, принимаемых per os.

Как следует из данных табл. 1, с уменьшением рН от 6 до 4 наблюдается резкий рост растворимости (в 70 раз), а дальнейшее уменьшение рН не увеличивает растворимости.

Таблица 1 – Растворимость силденафила цитрата в растворе хлористоводородной кислоты

pH раствора	Растворимость, % масс.
6	0,01
5	0,2
4	0,7
3	0,7

Тем не менее растворимость остается низкой и недостаточной для практического применения. Поэтому далее проведено исследование влияние кислотности на растворимость SFC в системе ПГ – ПЭГ–400. При этом возникает проблема количественного учета кислотности в неводной среде. Поэтому исследования проводили при одинаковом значении «псевдо–рН» = 4, который контролировали универсальной индикаторной бумагой. Более точный контроль кислотности может быть выполнен посредством измерения pH с хлорсеребряным и стеклянным электродами. Было установлено, что диапазону перехода окраски для pH 4 по универсальной индикаторной бумаге отвечает показание рН–метра 2–2,2. Органолептически восприятие кислотности раствора HCl в смеси ПГ–ПЭГ при этом значении псевдо–рН субъективно не отличалась таковой для водного раствора HCl с pH 4. Рассмотренный подход не позволяет количественно учесть истинную кислотность среды, но дает возможность получать воспроизводимые результаты в контролируемых условиях.

Кривая растворимости в системе ПГ–ПЭГ–400 приведена на рис. 3.

Сравнение кривых растворимости в системе ПГ–ПЭГ на рис. 1 и 3 показывает следующее:

- при добавлении кислоты наблюдается значительное увеличение растворимости SFC, как в чистых компонентах, так и в смесях;
- положение максимума растворимости по составу остается неизменным, но растворимость в точке максимума достигает величины 24 %, то есть, увеличивается более, чем в 2 раза;

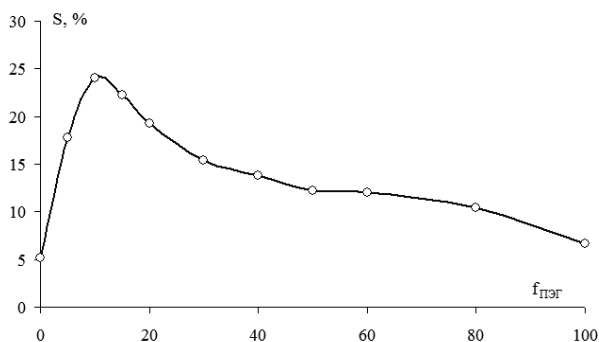
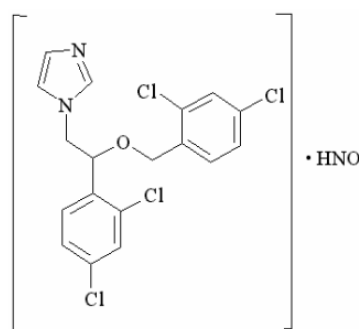


Рис. 3 – Кривая растворения SFC в смеси ПГ – ПЭГ–400 в присутствии HCl

– относительная максимальная растворимость в системе $S_{отн} = 3,8$ является достаточно близкой к величине $S_{отн} = 3,1$ для системы без кислоты. Это может указывать, что состав сольваток комплексов для протонированной и непротонированной форм силденафила (1) имеют одинаковый или близкий состав.

Таким образом, в результате проведенных исследований удалось выявить систему, в которой концентрация SFC является достаточно высокой.

В связи с изложенным, целесообразно сравнить кривые растворения SFC с литературными данными. При растворении SFC в водном этаноле максимум растворимости приходится на 50 %-ное содержание спирта [9], что существенно отличается от системы вода–ПЭГ (рис. 1). Относительное увеличение растворимости в точке максимума по сравнению с этанолом при 20°C составляет ~ 3, что достаточно близко к результатам для исследованных систем. Представляет интерес также сравнить особенности растворения в системе ПЭГ–400–ПГ силденафила и нитрата миконазола (II) [16], противогрибкового препарата, содержащего в своем составе, как и силденафил, гетероциклическую систему.



(II)

Кривая растворения этого соединения в системе ПГ–ПЭГ–400 также имеет максимум, однако последний находится в районе массовой доли ПЭГ 30–36 % против 10 % для SFC. Это может указывать, что растворимость соединений в одних и тех же бинарных системах нельзя объяснить только свойствами бинарного растворителя, без учета третьего компонента – растворимого вещества.

Математические модели растворимости SFC

Прогнозирование растворимости фармацевтических препаратов на основе математических моделей, разработка таких моделей является одной из фундаментальных задач физико–химической фармакологии. В настоящее время в физической химии разработано несколько подходов (модель Гильдебранда [17], Хансена [18] др.), позволяющие моделировать процесс растворения для регулярных растворов. В фармакологии в последнее

время с успехом применяется полуэмпирическая модель Жуйбана–Акри, [12,19–21] позволяющая описывать кривые растворимости в смеси растворителей, когда кривая имеет 1 или даже 2 максимума («эффект хамелеона») [10, 11, 12]. Эта модель описывается уравнением:

$$\log S_i = f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k, \quad (2)$$

где $f_{1,i}, f_{2,i}$ – массовые, объемные или мольные доли чистых растворителей в бинарной смеси в i -той точке; S_i – растворимость препарата в i -той точке в массовых долях, моль/л или мольных долях; S_1, S_2 – растворимость препарата в чистых растворителях – компонентах смеси, T – температура растворения, К; J_k – коэффициенты модели ($k=0,1,2$).

Коэффициенты J_k получают подгонкой по методу наименьших квадратов [12] для линейной формы:

$$y_i = \log S_i - f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 = \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k, \quad (3)$$

С нашей точки зрения подгонку целесообразно проводить не только для логарифмической зависимости (1), но и для ее экспоненциальной формы, то есть, непосредственной зависимости растворимости от состава:

$$S_i = \exp \left[f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{f_{1,i} \cdot f_{2,i}}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k \right] \quad (4)$$

В основе лежат следующие соображения:

– близкие значения логарифмов величин не обязательно обуславливают близость самих величин и одинаковый закон распределения ошибок;

– на практике производится измерение значений растворимости, а не их логарифмов. Поэтому подгонку модели целесообразно производить под величины, которые непосредственно измеряются.

Получение коэффициентов для нелинейной модели (4) как экспоненциальной формы уравнения (2) может быть легко выполнено на современных компьютерах, например, в среде Excel с использованием надстройки–солвера «Поиск решения». Для обеспечения эффективности решения целесообразно коэффициенты линейной модели использовать в качестве начального приближения для нелинейной задачи. Обычно, если коэффициент детерминации R^2 линейной логарифмической модели превышает 0,99, то коэффициенты J_k моделей (2) и (4) практически одинаковы. При меньших значениях

коэффициентов детерминации эти коэффициенты могут заметно отличаться.

В качестве меры точности экспоненциальной модели (4) также можно использовать коэффициент детерминации, который следует рассчитывать по формуле:

$$R^2 = 1 - \frac{SS_{ocm}^2}{SS_{обц}^2}, \quad (5)$$

где SS_{ocm}^2 – остаточная сумма квадратов (сумма квадратов отклонений между заданными и рассчитанными по модели значениями выходной величины); $SS_{обц}^2$ – сумма квадратов отклонений относительно выборочного среднего выходной величины.

Расчеты показали, что модели (2) и (4) хорошо описывают кривые растворимости SFC в системах ПЭГ–вода. Как следует из данных табл. 2, для этих систем коэффициент детерминации очень близок к 1 для логарифмической (2) и экспоненциальной (4) моделей. Коэффициенты J_k для обеих моделей одинаковы. Ранее [9] было показано, что логарифмическая кривая растворимости SFC в системе этанол–вода также хорошо описывается моделью (2)

Таблица 2 – Результаты моделирования растворимости SFC по уравнениям (2) и (4)

Система	Модель	J_0	J_1	J_2	R^2
ПЭГ–200–вода	(2)	517,13	–266,99	2075,0	0,996
	(4)	517,13	–266,99	2075,0	0,987
ПЭГ–400–вода	(2)	1127,8	–579,16	1806,6	0,998
	(4)	1127,8	–579,16	1806,6	0,998
ПЭГ–600–вода	(2)	1303,7	–324,29	1946,6	0,999
	(4)	1303,7	–324,29	1946,6	0,999
ПЭГ–400–ПГ	(2)	1610,6	–3315,4	7088,2	0,707
	(4)	1366,6	–3076,7	6736,8	0,144
ПЭГ–400–ПГ–НС1	(2)	691,3	–1243,8	3611,8	0,783
	(4)	218,9	–4739,4	2938,5	0,591

В отличие от систем, содержащих воду, безводные системы ПГ–ПЭГ–400 и ПГ–ПЭГ–400–НС1 плохо описываются этими моделями. Если для логарифмических кривых растворения наблюдается умеренно–высокое значение коэффициента детерминации, то для экспоненциальной модели (2) согласие расчетных и экспериментальных кривых неудовлетворительное, нет даже их качественного соответствия. Качества модели не удалось улучшить при переходе от массовых концентраций к мольным долям или объемным концентрациям.

Мы попытались модифицировать модель (2) для аппроксимации кривые растворимости в системе

ПЭГ–ПГ. В основу положены следующие соображения. Наличие максимума на кривых растворимости можно рассматривать, как проявление синергического эффекта, обусловленного образованием смешанных сольваток комплексов растворимого вещества с обоими растворителями, среди которых имеются оптимальные, обладающие максимальной растворимостью. В модели Жуйбана–Акри (2) синергизм действия и отклонение от аддитивности учитывается с помощью членов, содержащих парные произведения $f_1 \cdot f_2$. Модифицировать модель (2) с этой точки зрения можно, если возвести это парное произведение в некоторую степень μ , величину которой подбирать методом наименьших квадратов. Тогда модель принимает вид:

$$\log S_i = f_{1,i} \cdot \log S_1 + f_{2,i} \cdot \log S_2 + \sum_{k=0}^2 J_k \cdot \frac{(f_{1,i} \cdot f_{2,i})^\mu}{T} \cdot (f_{1,i} - f_{2,i})^k, \quad (6)$$

Для расчета по модели (6) удобно использовать среду Excel, с применением следующего алгоритма:

а) строится таблица данных, из которой рассчитывается сумма квадратов отклонений растворимости относительно среднего;

а) задается некоторое начальное значение μ_0 ;

б) при этом значении рассчитывают методом наименьших квадратов, например, с использованием функции «ЛИНЕЙН()», параметры J_0, J_1, J_2 логарифмической модели (6);

в) по параметрам модели строим таблицу расчетных значений $\log S_i$. Потенцированием находим расчетные значения растворимости и строим таблицу значения квадратов отклонений между расчетными и экспериментальными значениями растворимости. Рассчитываем значение целевой функции $SS_{\text{отм}}^2$ – суммы квадратов отклонений по всем точкам;

Далее с помощью надстройки–солвера «Поиск решения» производится поиск значения μ , которое обращает $SS_{\text{отм}}^2$ в минимум. По полученному значению рассчитываем коэффициент детерминации R^2 по формуле (5).

Результаты расчетов этим методом для систем ПЭГ–400–ПГ и ПЭГ–400–ПГ–НСI приведены в табл. 3.

Как следует из сравнения результатов табл. 2 и 3, модифицирование модели (2) в (6) приводит к значительно лучшему соответствию модели данным: коэффициент детерминации для модели (6) становится близким к 1. При этом модель (6) верно указывает положение максимума растворимости и поэтому может быть использована на практике.

Таблица 3 – Результаты моделирования по уравнению (6)

Параметр	Система	
	ПЭГ–400–ПГ	ПЭГ–400–ПГ–НСI
μ	0,219	0,328
J_0	664,9	327,9
J_1	-754,7	-344,4
J_2	417,6	460,6
R^2	0,970	0,965

Спрей SFC на основе системы ПЭГ–400–ПГ–НСI

На основе изучения системы ПЭГ–400–ПГ–НСI, разработана рецептура спрея силденафила цитрата для перорального введения. Спрей содержит раствор SFC с концентрацией 5–24 % в смеси ПГ (90 % масс) и ПЭГ–400 (10 % масс.) с добавлением концентрированного раствора хлористоводородной кислоты до pH 4 по универсальной индикаторной бумаге. В композицию дополнительно добавляли подсластитель (сукралозу) и ароматизаторы из числа разрешенных Государственной фармакопеей Украины [22].

Разработанная фармацевтическая композиция имеет более высокую биодоступность по сравнению с твердыми лекарственными формами. Благодаря невысокой кислотности спрей не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки человека. Высокая концентрация активного вещества обеспечивает быстрое достижение терапевтического эффекта при одновременном снижении единичного объема введения препарата в 100–160 мкл при величине дозы 12,5 мг силденафила. Отсутствие в составе растворителя летучих компонентов гарантирует предохранение сопла распылителя спрея от забивания.

Препарат прошел все предусмотренные законодательством Украины испытания и в настоящее время производится ООО «НПФ «Микрохим» (г. Рубежное) под торговым названием «Строндекс».

Выводы

1. Исследованы закономерности растворения силденафила цитрата в смесях вода–полиэтиленгликоль (молекулярные массы 200, 400, 600), полиэтиленгликоль–400–1,2–пропиленгликоль.

2. Установлено, что кривые растворимости в исследованных системах имеют экстремальный характер. Положение максимума в системах ПЭГ–вода (80–90 % масс. ПЭГ) не зависит от молекулярной массы полимера. В системе ПГ–ПЭГ происходит сдвиг положения максимума в область ~10% с одновременным увеличением растворимости примерно в 2 раза по сравнению с водными системами.

3. При подкислении системы ПГ–ПЭГ–400 до pH 4 растворимость SFC увеличивается, достигая в точке максимума 24 % масс.

4. Показано, что кривые растворимости в системе ПЭГ–вода хорошо описываются моделью Жуйбана–Акри. Для систем ПГ–ПЭГ–400 соответствие данных и модели неудовлетворительное.

5. Предложена модифицированная модель Жуйбана–Акри, позволяющая удовлетворительно описать растворимость SFC в системах ПГ–ПЭГ–400.

6. На основе оптимального состава смеси растворителей разработана рецептура производства силденафила цитрата в форме спрея и организован его промышленный выпуск.

Список литературы

1. **Feldman, H. A.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study / **H. A. Feldman, I. Goldstein, D. G. Hatzichristou, R. J. Krane, J. B. McKinlay** // *J. Urol.* – 1994. – V. 151. – P. 54–61. – doi 10.1016/S0022-5347(17)34871-1.
2. **Lue, T. F.** Erectile dysfunction: problems and challenges / **T. F. Lue** // *J. Urol.* – 1993. – V. 149. P. 1256–1257.
3. **Goldstein, I.** Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction / **I. Goldstein, T. F. Lue, H. Padmanathan, R. C. Rosen et. al.** // *The New England Journal of Medicine* / – 1998. – V. 338, № 20. – P. 1397–1404. – doi 10.1056/NEJM199805143382001.
4. **Sadovsky, R.** Three-year update of sildenafil citrate (Viagra): efficacy and safety / **R. Sadovsky, T. Miller, M. Moskowitz, G. Hackett** // *Int. J. Clin. Pract.* – 2001. – V. 55, № 2. – P. 115–128.
5. Oral drug absorption: prediction and assessment / ed. **J. B. Dressman, C. Reppas.** N.–Y. – L.: CRC Press, 2016. – 450 p.
6. **Manfred K., Ingo F., Juergen J., Frank–Christophe L.** Pat. 2006108556, WO, IPC⁶ A61K31/58, Starnberg, Germany. *Pharmaceutical aerosol composition.* Publication 19.10.2006. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2006108556A2/en>
7. **Bergstrom, D., Opawale, F.** Pat. 2011156405, WO, IPC⁶ A61K 9/12, A61K 31/519, Novadel Pharma Inc. New Jersey, United States. *Oral spray formulations and methods for administration of sildenafil.* Publication 15.12.2011. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2011156405A2/en>
8. **Dugger, H. A.** Pat. 2004019909, WO, IPC⁶ A61F13/02 A61K31/085, Novadel Pharma Inc. New Jersey, United States. *Buccal, polar and non-polar spray or capsule containing cardiovascular or renal drugs.* Publication 11.03.2004. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2004019909A2/en>
9. **Pirhayati, F. H.** Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: measurement and correlation at various temperature / **F. H. Pirhayati, A. Shayanfar, A. Fathi–Azarbayjani, F. Martinez, S. Sajedi–Amin, A Jouyban** // *J. Mol. Liquids.* – 2017. – V. 225. – P. 631–635 – doi 10.1016/j.molliq.2016.11.055
10. **Escalera, J. B.** Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect / **J. B. Escalera, P. Bustamante, A. Martin** // *J. Pharmacy & Pharmacol.* – 1994. – V. 4. – P. 172–176 – doi 10.1111/j.20427158.1994.tb03772.x.

11. **Bustamante, P.** Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima / **P. Bustamante, R. Ochoa, J. B. Escalera** // *Chem. Farm. Bull.* – 1994. – V. 42, № 5. – P. 1129–1133 – doi 10.1248/cpb.42.1129.
12. **Jouyban, A.** Handbook of solubility data for pharmaceuticals / **A. Jouyban.** L. – N.–Y.: CRC Press. – 2010. – 554 p.
13. **Avdeef, A.** Absorption and drug development: solubility, permeability, and charge state / **A. Avdeef.** Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. – 2003. – 307 p.
14. **Zalipsky, S.** Introduction to Chemistry and Biological Applications of Poly(ethylene glycol) / **S. Zalipsky, J. M. Harris** // *Poly(ethyleneglycol): chemistry and biological applications.* ACS symposium series // Washington: ACS. – 1997. – № 680. – p. 1–13 – doi 10.1021/bk-1997-0680.ch001.
15. **Державна Фармакопея України:** в 3 тт. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1 – 1126 с.
16. **Сытник, О. Ю.** Растворимость нитрата 1–[2,4–дихлор–β–(2,4–дихлорбензоксифенэтил)] – имидазола в смесях 1,2–пропиленгликоль – ПЭГ–400 / **О. Ю. Сытник, А. П. Красноперов, Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая** // *Вестник Харьковського нац. ун.–та.* – 2003. – № 596. Химия. Вып. 10 (33). – С. 166–170.
17. **Смирнова, Н. А.** Молекулярные теории растворов / **Н. А. Смирнова.** Л.: Химия. – 1987. – 336 с.
18. **Hansen, C.** Hansen solubility parameters : a user's handbook / **C. Hansen.** Boca Raton. – L. – N.–Y.: CRC Press. Taylor & Francis Group. – 2007. – 546 p.
19. **Acree, W. E.** Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich–Kister mathematical representation from a two–body and threebody interactional mixing model / **W. E. Acree** // *Thermochimica Acta.* – 1992. –V. 198. – p. 71–79. – doi 10.1016/0040-6031(92)85059-5.
20. **Acree, W. E.** Comments concerning 'Model for solubility estimation in mixed solvent systems' / **W. E. Acree** // *Int. J. Pharm.* – 1996. – V. 127. – p. 27–30. – doi 10.1016/0378-5173(95)04109-5.
21. **Jouyban–Gharamaleki, A.** A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R–K equation / **A. Jouyban–Gharamaleki, J. Hanaee** // *Int. J. Pharmaceutics.* – 1997. – V. 154. – p. 245–247 – doi 10.1016/S0378-5173(97)00136-1.
22. **Тимко, В. Г., Савяк, Р. П., Олійников, Д. С.** Пат. на корисну модель 114629, Україна. МПК⁶. А61К 31/519 А61К 9/12, А61Р 15/00, А61Р 9/00, ТОВ «Науково–виробнича фірма "Мікрохім"». *Фармацевтична композиція у формі спрею для лікування еректильної дисфункції та легеневої артеріальної гіпертензії.* Опубл. 10.03.2017. Бюл. № 5.

Bibliography (transliterated)

1. **Feldman, H. A., Goldstein, I., Hatzichristou, D. G., Krane, R. J., McKinlay, J. B.** Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 1994, **151**, 54–61, doi: 10.1016/S0022–5347(17)34871-1.

2. **Lue, T. F.** Erectile dysfunction: problems and challenges. *J. Urol.*, 1993, **149**, 1256–1257.
3. **Goldstein, I., Lue, T. F., Padmanathan, H., Rosen, R. C. et al.** Oral sildenafil in the treatment of erectile *The New England Journal of Medicine*, 1998, **338**, 20, 1397–1404, doi: 10.1056/NEJM199805143382001.
4. **Sadovsky, R., Miller, T., Moskowitz, M., Hackett, G.** Three-year update of sildenafil citrate (Viagra): efficacy and safety. *Int. J. Clin. Pract.*, 2001, **55**, No 2, 115–128.
5. **Dressman, J. B., & Reppas, C. (Eds.)**. Oral drug absorption: prediction and assessment. L.: CRC Press, 2016. – 450 p.
6. **Manfred, K., Ingo, F., Juergen, J., Frank–Christophe, L.** *Pharmaceutical aerosol composition*. Pat. Starnberg, Germany, no. 2006108556, WO, IPC⁶ A61K31/58. Publication 19.10.2006. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2006108556A2/en>
7. **Bergstrom, D., Opawale, F.** *Oral spray formulations and methods for administration of sildenafil*. Pat. Novadel Pharma Inc. New Jersey, United States, no. 2011156405, WO, IPC⁶ A61K 9/12, A61K 31/519. Publication 15.12.2011. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2011156405A2/en>
8. **Dugger, H. A.** *Buccal, polar and non-polar spray or capsule containing cardiovascular or renal drugs*. Pat. Novadel Pharma Inc. New Jersey, United States, no. 2004019909, WO, IPC⁶ A61F13/02 A61K31/085 A61K31/137. Publication 11.03.2004. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2004019909A2/en>
9. **Pirhayati, F. H., Shayanfar, A., Fathi–Azarbayjani, A., Martinez, F., Sajedi–Amin, S., Jouyban, A.** Thermodynamic solubility and density of sildenafil citrate in ethanol and water mixtures: measurement and correlation at various temperature. *J. Mol. Liquids*. 2017, **225**, 631–635, doi: 10.1016/j.molliq.2016.11.055.
10. **Escalera, J. B., Bustamante, P., Martin, A.** Predicting the solubility of drugs in solvent mixtures: multiple solubility maxima and the chameleonic effect. *J. Pharmacy & Pharmacol.* 1994, **4**, 172–176, doi: 10.1111/j.2042–7158.1994.tb03772.x.
11. **Bustamante, P., Ochoa, R., Escalera, J. B.** Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two maxima. *Chem. Farm. Bull.*, 1994, **42**, No 5, 1129–1133, doi: 10.1248/cpb.42.1129.
12. **Jouyban, A.** Handbook of solubility data for pharmaceuticals. L, N.–Y.: CRC Press, 2010 .
13. **Avdeef, A.** Absorption and drug development: solubility, permeability, and charge state. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2003.
14. **Zalipsky, S., Harris, J. M.** Introduction to Chemistry and Biological Applications of Poly(ethylene glycol)/ *Poly(ethyleneglycol): chemistry and biological applications. ACS symposium series*. Washington: ACS, 1997, **680**, 1-13, doi: 10.1021/b-19970680.ch001.
15. **Derzhavna Farmakopeya Ukrainy**. Druhe vydannya u tr'okh tomakh, 2015, **1**, 1126.
16. **Sytnik, O. Ju., Krasnoperov, A. P., Ljapunov, N. A., Bezuglaja, E. P.** Rastvorimost' nitrata 1–[2,4–dihlor–β–(2,4–dihlorbenzoksi)fenjetil] – imidazola v smesjah 1,2 propilenglikol' – PEG 400. *Vestnik Har'kovskogo nac. un-ta*, 2003, **596**, Himija, Vyp. 10 (33), 166–170.
17. **Smirnova, N. A.** Molekuljarnye teorii rastvorov, L., Himija, 1987, 336.
18. **Hansen, C.** Hansen solubility parameters : a user's handbook, Boca Raton. – L., N.–Y.: CRC Press. Taylor & Francis Group, 2007, 546.
19. **Acree, W. E.** Mathematical representation of thermodynamic properties. Part 2. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich–Kister mathematical representation from a two–body and threebody interactional mixing model. *Thermochimica Acta*, 1992, **198**, 71–79, doi: 10.1016/0040-6031(92)85059-5.
20. **Acree, W. E.** Comments concerning 'Model for solubility estimation in mixed solvent systems'. *Int. J. Pharm.*, 1996, **127**, 27–30, doi: 10.1016/0378-5173(95)04109-5.
21. **Jouyban–Gharamaleki, A. Hanaee, J.** A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R–K equation. *Int. J. Pharmaceutics*, 1997, **154**, 245–247, doi: 10.1016/S0378-5173(97)00136-1.
22. **Tymko, V. H., Savyak, R. P., Oliynykov, D. S.** *Farmatsevtichna kompozytsiya u formi spreju dlya likuvannya erektyl'noyi dysfunktsiyi ta lehenevoyi arterial'noyi hipertenziji*. Pat. TOV «Naukovo–vyrobnycha firma "Mikrokhim"», no. 114629, MPK6. A61K 31/519 A61K 9/12, A61P 15/00, A61P 9/00. Opubl. 10.03.2017. Byul. No 5.

Сведения об авторах (About authors)

Черный Александр Александрович – Аспирант кафедры высшей математики и компьютерной технологии; ул. Владимирская, 31, г. Рубежное, Луганская область, Украина, 93010. Научный сотрудник отдела фармацевтической разработки ООО НПФ «Микрохим». e-mail: chorny@microkhim.com.

Alexandr Chorny – Postgraduate, Institute of Chemical Technology Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, Vladimirska str., 31, Rubizhne, Ukraine, 93010. Research Fellow, Pharmaceutical Development Department, Research and Production Company "Microkhim", Ltd. e-mail: chorny@microkhim.com.

Олейников Дмитрий Сергеевич – Начальник отдела фармацевтической разработки ООО НПФ «Микрохим». e-mail: oleynikov@microkhim.com.

Dmitriy Oleynikov – Head of Pharmaceutical Development Department, Research and Production Company "Microkhim", Ltd. e-mail: oleynikov@microkhim.com.

Савяк Роман Прокопович – Кандидат химических наук, доцент, заместитель директора по научной работе ООО НПФ «Микрохим». e-mail: savyak@microkhim.com.

Roman Savyak – PhD, Associate Professor, Deputy Director for Science, Research and Production Company "Microkhim", Ltd. e-mail: savyak@microkhim.com.

Тимко Владимир Григорьевич – Директор ООО НПФ «Микрохим». e-mail: business@microkhim.com.

Vladimir Timko – Director, Research and Production Company "Microkhim", Ltd. e-mail: business@microkhim.com.

Кондратов Сергей Алексеевич – Доктор химических наук, профессор, Институт химических технологий Восточнoукраинского национального университета имени Владимира Даля (г. Рубежное), профессор кафедры высшей математики и компьютерной технологии; ул. Владимирская, 31, г. Рубежное, Луганская область, Украина, 93010; e-mail: kondratovsa@gmail.com.

Serhii Kondratov – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Institute of Chemical Technology Volodymyr Dahl's East Ukrainian National University, Professor of the department of mathematics and computer technologies; Vladimirska str., 31, Rubizhne, Ukraine, 93010; e-mail: kondratovsa@gmail.com.

Пожалуйста, ссылайтесь на эту статью следующим образом:

Черный, А. А. Растворимость сildenафила цитрата в системах пропиленгликоль–полиэтиленгликоль / **А. А. Черный, Д. С. Олейников, Р. П. Савяк, В. Г. Тимко, С. А. Кондратов** // *Вестник НТУ «ХПИ», Серия: Новые решения в современных технологиях.* – Харьков: НТУ «ХПИ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 263-271. – doi:10.20998/2413-4295.2018.09.37.

Please cite this article as:

Chornyi, A., Oleynikov, D., Savyak, R., Timko, V., Kondratov, S. The solubility of sildenafil citrate in propylene glycol–polyethylene glycol systems. *Bulletin of NTU “KhPI”. Series: New solutions in modern technologies.*– Kharkiv: NTU “KhPI”, 2018, 9 (1285), 263-271, doi:10.20998/2413-4295.2018.09.37.

Будь ласка, посилайтеся на цю статтю наступним чином:

Чорний, О. О. Розчинність сildenафила цитрата в системах пропіленгліколь–поліетиленгліколь / **О. О. Чорний, Д. С. Олійников, Р. П. Савяк, В. Г. Тимко, С. О. Кондратов** / *Вісник НТУ «ХПІ», Серія: Нові рішення в сучасних технологіях.* – Харьков: НТУ «ХПІ». – 2018. – № 9 (1285). – С. 263-271. – doi:10.20998/2413-4295.2018.09.37.

АНОТАЦІЯ Досліджено закономірності розчинення сildenафілу цитрату в сумішах вода–поліетиленгліколь з молекулярними масами 200, 400 і 600, поліетиленгліколь–400 – 1,2–пропіленгліколь, а також підкислені до рН 4 системи поліетиленгліколь–400 – 1,2–пропіленгліколь. При підкисленні системи ПГ–ПЕГ до рН 4 розчинність сildenафілу цитрату досягає 24% мас. Показано, що криві розчинності в системі ПЕГ–вода добре описуються моделлю Жуйбана–Акрі. Для систем ПГ–ПЕГ–400 запропонована модифікована модель Жуйбана–Акрі. На основі оптимального складу суміші розчинників розроблена рецептура виробництва сildenафілу цитрату в формі спрею.

Ключові слова: сildenафілу цитрат; поліетиленгліколь; пропіленгліколь; розчинність; спрей; математичні моделі.

Поступила (received) 08.03.2018