

О. В. Гавриленко^{1, 2}, Л. С. Логойда¹¹ ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ² АТ «Фармак»

ORCID: 0009-0007-8424-3657

ORCID: 0000-0001-8230-9359

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СТРЕСОВИХ ФАКТОРІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ НАФТИФІНУ ГІДРОХЛОРИДУ У КРЕМОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ ЯК ЧАСТИНА РОЗРОБКИ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ КОНТРОЛЮ ДОМІШОК

Вступ. Стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських формах є критерієм їхньої якості та безпеки протягом строку придатності. Проведення стрес-тестів дозволяє виявити найбільш вразливі шляхи деградації та сформувати профіль домішок, характерний для екстремальних умов зберігання.

Мета дослідження. Оцінити поведінку нафтифіну гідрохлориду у кремових лікарських формах під впливом комплексу стрес-факторів, встановити особливості утворення продуктів деградації за різних типів навантажень.

Методи дослідження. Для проведення дослідження використовували рідинний хроматограф «Agilent 1200» з ДМД, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення «Open Lab». Хроматографічні колонки – «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм) і «Gemini C18» (50 × 4,6 мм 3 мкм), придбані у Phenomenex. Стандартні зразки (СЗ) нафтифіну гідрохлориду (чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в USP Co., цинамонового альдегіду (ЦА) і N-метил-1-нафталенметиламину гідрохлориду (чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., лікарські засоби Естезифін® (АТ «Фармак», Україна) та Екзодерил® (Sandoz GmbH, Австрія).

Результати й обговорення. За більшості тестованих умов (кислотна, лужна, термічна та світлова експозиція) хроматографічні профілі залишалися переважно незмінними, що вказує на задовільну хімічну стійкість нафтифіну у вивчених кремових матрицях. Значущі зміни спостерігалися лише під дією окисника: на хроматограмах з'являються нові піки, помітно зростає інтенсивність окремих домішок і формується характерний окисний профіль деградації, супроводжуваний зниженням вмісту діючої речовини. Збереження високих показників чистоти піку й адекватний масовий баланс свідчать про достовірність реєстрації змін і можливість коректного відрізнення продуктів деградації від матричних компонентів.

Висновки. Стрес-дослідження показали, що нафтифін гідрохлорид у кремових лікарських формах є стійким до кислотного, лужного, термічного та світлового впливу, натомість окисні умови призводять до виразної деградації та утворення специфічних продуктів розпаду. Отримані дані уточнюють ризики, пов'язані з окисним руйнуванням активних фармацевтичних інгредієнтів у досліджуваних препаратах, можуть бути використані для коригування умов зберігання та подальшого оцінювання стабільності протягом строку придатності. Застосований хроматографічний підхід забезпечив чітку ідентифікацію змін у профілі домішок і придатний для подальшого моніторингу деградаційних процесів у подібних дослідженнях.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: нафтифін гідрохлорид; стресові дослідження; ВЕРХ; супровідні домішки; крем.

ВСТУП. Стабільність лікарських засобів є одним із ключових показників їхньої якості, безпечності та терапевтичної ефективності. Порушення стабільності діючої речовини може призвести до утворення продуктів деградації, які здатні знижувати фармакологічну активність або підвищувати токсичність лікарського засобу. Тому дослідження стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ) у складі готових

лікарських форм є важливим етапом фармацевтичної розробки та контролю якості відповідно до вимог настанов ІСН Q1A (R2) «Stability Testing of New Drug Substances and Products» та ІСН Q3B (R2) «Impurities in New Drug Products» [1; 2].

Нафтифіну гідрохлорид – синтетичний похідний аліламіну, що широко використовується у складі протигрибкових засобів для зовнішнього застосування. Він характеризується фунгіцидною та фунгістатичною дією щодо дерматофітів,

цвілевих і дріжджоподібних грибів, а також має помірну протибактеріальну активність [3]. Молекула нафтифіну гідрохлориду містить ароматичне кільце та бічний ланцюг із вторинною аміногрупою, що зумовлює його схильність до окиснення, гідролізу або реакцій дезамінації під дією кислотних чи лужних агентів [4]. Ці структурні особливості зумовлюють необхідність проведення детальних досліджень стабільності й ідентифікації продуктів деградації.

Кремові лікарські форми, що містять нафтифіну гідрохлорид, – складні багатокомпонентні системи, у яких діюча речовина може взаємодіяти з емульгаторами, жирними спиртами й іншими допоміжними речовинами. Такі взаємодії потенційно впливають на хімічну стійкість АФІ, що потребує експериментального підтвердження [5]. Особливої уваги потребують стресові умови, які моделюють прискорене старіння препарату та дозволяють прогнозувати його стабільність упродовж строку придатності відповідно до вимог ICH [1].

З метою визначення деградаційної поведінки нафтифіну гідрохлориду було проведено дослідження стабільності кремової лікарської форми за дії різних стресових факторів: кислотного, лужного, окисного, термічного та світлового. Аналіз зразків здійснювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії (далі – ВЕРХ) із використанням діодноматричного детектора (DAD) за довжини хвилі 270 нм, що дозволило оцінити чистоту піків і підтвердити селективність аналітичної системи [6; 7].

Отже, дослідження стабільності нафтифіну гідрохлориду у складі кремової лікарської форми є необхідним етапом розроблення аналітичної методики контролю супровідних домішок, а також дозволяє встановити оптимальні умови зберігання та гарантувати стабільність препарату впродовж строку придатності [8].

Описані методики кількісного визначення нафтифіну гідрохлориду у фармацевтичних продуктах демонструють можливість застосування ВЕРХ з різними типами колонок і градієнтними режимами, що забезпечує належну роздільну здатність між діючою речовиною та потенційними домішками [9]. Незважаючи на відсутність значної кількості методик, присвячених безпосередньо нафтифіну, підходи до кількісного визначення похідних аліламінів та споріднених за властивостями протигрибкових речовин демонструють придатність таких

хроматографічних систем для аналізу структурно подібних сполук [10–12].

Загальні вимоги до визначення домішок та хроматографічної чистоти для лікарських засобів аліламінової групи регламентовані провідними фармакопеями, які описують критерії ідентифікації, допустимі рівні домішок, валідаційні параметри та підходи до контролю стабільності у процесі зберігання [13–15]. Дані регуляторних матеріалів також вказують на необхідність детального вивчення профілю домішок і продуктів деградації під час реєстрації лікарських засобів з нафтифіном, оскільки стабільність цієї молекули визначає як ефективність, так і безпечність кінцевого препарату [17].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктами дослідження були лікарські засоби у формі крему, що містять 1 % нафтифіну гідрохлориду: Естезифін® (АТ «Фармак», Україна) [18] та референтний препарат Екзодерил® (Sandoz GmbH, Австрія) [19]. Обидва препарати призначені для зовнішнього застосування та мають аналогічну концентрацію діючої речовини, проте відрізняються за складом допоміжних компонентів, що може впливати на стабільність АФІ у багатокомпонентній матриці.

Для проведення дослідження використовували рідинний хроматограф «Agilent 1200» з використанням діодно-матричного детектора, для отримання хроматограм та інтегрування результатів – програмне забезпечення «Open Lab». У роботі використовували: ваги аналітичні електронні лабораторні «Mettler-Toledo XPE-205R»; ультразвукову баню (Bandelin sonorex digiplus, Germany), рН метр (Mettler-Toledo, Seven Compact S220, Switherland). Хроматографічна колонка для визначення супровідних домішок – «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм), придбана у Phenomenex, для кількісного визначення – Gemini C18 (50 × 4,6 мм 3 мкм).

Стандартні зразки (далі – СЗ) нафтифіну гідрохлориду (чистота ≥99 %, ВЕРХ) закуплено в USP Co., цинамонового альдегіду (далі – ЦА) і N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду (N-(чистота ≥ 99 %, ВЕРХ) закуплено в Sigma-Aldrich Chemicals Co., ацетат амонію (NH₄OAc), оцтову кислоту льодяну (HOAc), натрію октансульфонат (NaOS), динатрію гідрогенфосфат, (Na₂HPO₄), метанол (MeOH), ацетонітрил (ACN), фосфорну кислоту (H₃PO₄) (для коригування рН) отримано від Sigma-Aldrich Chemicals Co., вода для хроматографії (Milli-Q). Для

фільтрування аналізованих розчинів використовували фільтри «RS Membrane» (розміром 0,2 мкм, Phenex (Німеччина)).

Хроматографічні умови. Кількісне визначення нафтифіну гідрохлориду проводили методом ізократичного хроматографічного розділення на колонці «Gemini C18» (50 × 4,6 мм 3 мкм). Рухома фаза складалася із суміші 1,154 г NH_4OAc , 300 мл води для хроматографії, 0,2 мл HOAc . Рухома фаза була дегазована ультразвуком перед використанням. Температура колонки – 25 °С, швидкість потоку рухомої фази – 1,0 мл/хв, об'єм інжекції – 10 мкл. УФ-детектування проводилося за довжини хвилі 254 нм.

Аналіз супровідних домішок проводили методом градієнтного елюювання на колонці «Synergi Hydro-RP» (250 × 4,6 мм 4 мкм). Рухома фаза складалася з буферного розчину, приготованого шляхом розчинення 0,4 г Na_2HPO_4 та 2,34 г NaOS у 1 000 мл води для хроматографії? після чого рН довели до 6,5 H_3PO_4 . Для елюювання також використовували ACN. Градієнтний режим елюювання наведено в таблиці 1.

Таблиця 1 – Градієнт елюювання

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0	55	45
12	55	45
35	10	90
37	0	100
45	0	100
46	55	45
55	55	45

Як розчинник для приготування зразків у процесі дослідження супровідних домішок використовували ацетонітрил, тоді як для розведення розчинів під час кількісного визначення застосовували метанол.

Контрольний зразок крему готували шляхом розчинення наважки препарату (або його плацебо), еквівалентної 20 мг нафтифіну гідрохлориду, в ацетонітрилі з подальшим доведенням об'єму до 50 мл. Отриманий розчин використовували для аналізу домішок, після чого його розводили метанолом у співвідношенні 1:5 та застосовували для кількісного визначення.

Для оцінювання впливу температурного та світлового факторів зразки крему та плацебо витримували окремо: за 70 °С протягом 3 діб для термічного стресу та під дією ультрафіолетового випромінювання протягом 7 діб для світлового стресу. Після витримки обох видів зразків розчини готували за

процедурою, аналогічною контрольному зразку.

Дослідження кислотного гідролізу проводили шляхом розчинення наважки препарату чи плацебо у 30 мл ацетонітрилу з додаванням 1 мл 5 М HCl та витриманням суміші за кімнатної температури протягом 24 годин. Після цього вносили 1 мл 5 М NaOH , а об'єм розчину доводили ацетонітрилом до 50 мл. Такий розчин використовували для аналізу супровідних домішок, після чого його розводили у п'ять разів метанолом для проведення кількісного визначення.

Лужний гідроліз вивчали аналогічно: наважку препарату або плацебо змішували із 30 мл ацетонітрилу, додавали 1 мл 5 М NaOH і витримували за тих самих умов 24 години. Після нейтралізації 1 мл 5 М HCl об'єм доводили до 50 мл ацетонітрилом, отриманий розчин використовували для дослідження домішок, а для кількісного аналізу розводили його метанолом у п'ять разів.

Для моделювання окисних процесів наважку препарату або плацебо розчиняли у 30 мл ацетонітрилу, додавали 1 мл 9 % H_2O_2 та витримували 24 години за кімнатної температури. Після доведення об'єму розчину до 50 мл ацетонітрилом його застосовували для контролю домішок, а перед кількісним аналізом розводили метанолом у п'ять разів.

Розчин порівняння готували з концентраціями 2 мкг/мл циннамальдегіду, N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду та нафтифіну гідрохлориду для контролю супровідних домішок, а також 80 мкг/мл нафтифіну гідрохлориду для перевірки кількісного визначення.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати проведених стрес-досліджень дозволили встановити особливості деградаційної поведінки нафтифіну гідрохлориду у складі багатокомпонентної кремової основи. Наведені дані демонструють як спільні риси профілю домішок для Естезифіну 1 %, так і відмінності порівняно з референтним препаратом Екзодерил 1 %, а також дають змогу визначити найбільш критичні умови, що впливають на стабільність АФІ.

Для первинної оцінки стабільності обох препаратів були проаналізовані хроматограми зразків без дії стресових факторів.

Аналіз хроматографічних профілів свідчить, що обидва препарати містять дві ідентифіковані домішки – цинамоновий альдегід і N-метил-1-нафталенметиламін

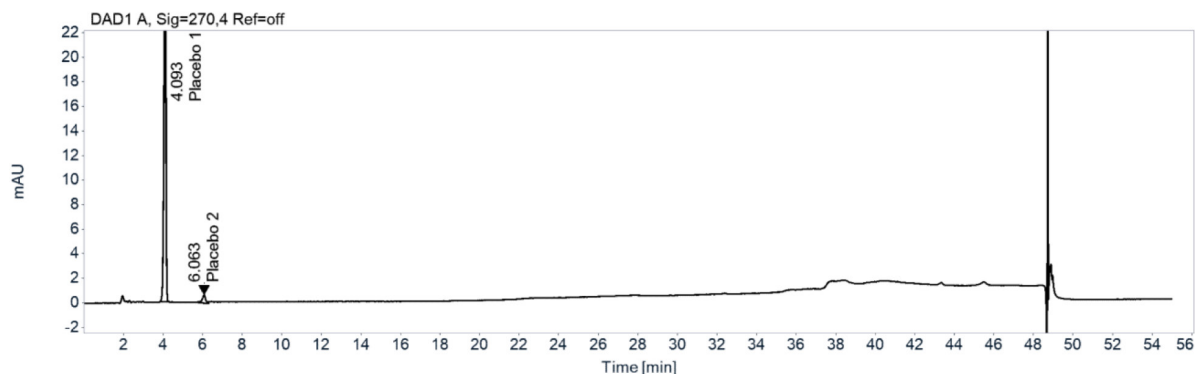


Рис. 1. Хроматограма розчину плацебо (Естезифін) без дії стресових факторів

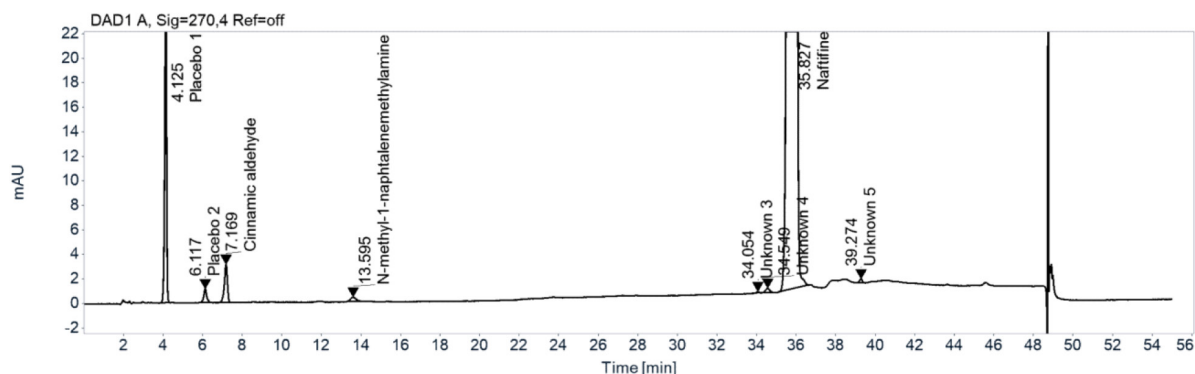


Рис. 2. Хроматограма лікарського засобу Естезифін крем 1 % без дії стресових факторів

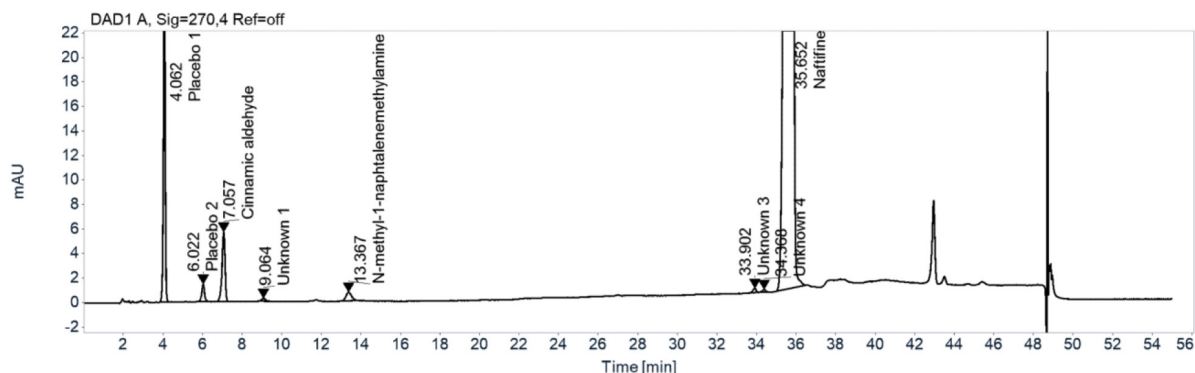


Рис. 3. Хроматограма лікарського засобу Екзодерил крем 1 % без дії стресових факторів

гідрохлорид. У зразку плацебо спостерігали кілька матричних піків, пов'язаних із допоміжними речовинами, а на хроматограмі Екзодерилу виявлено стабільні додаткові піки приблизно на 43-й хвилині. Оскільки їхня площа не змінювалася під дією жодного зі стрес-факторів, цей компонент віднесли до синтетичних або технологічних домішок, а не до продуктів деградації АФІ.

Умови кислотного, лужного, термічного та світлового розкладу не призвели до суттєвої деградації АФІ.

Фактор чистоти піку для всіх умов – вище 999, що свідчить про високу специфічність методу та відсутність накладення інших

компонентів на основний пік. Масовий баланс в межах 99–101 %, що підтверджує точність та відтворюваність проведених досліджень.

Нафтифін гідрохлорид проявив високу хімічну стабільність під впливом стрес-факторів, включно з кислотним (5 М НСІ), лужним (5 М NaOH), термічним (70 °С) і світловим (UV) середовищем. Після впливу цих умов сумарний вміст домішок змінювався лише незначно: у зразках Естезифіну він коливався від початкового рівня 0,273 до 0,397 %, а в Екзодерилі спостерігали приблизно аналогічні значення. Вміст діючої речовини залишався практично незмінним, а високі значення факторів чистоти піку

Таблиця 2 – Вміст домішок у лікарському засобі Естезифін крем 1 % після дії стресового фактору

Аналіт	Вихідний зразок	Стресовий фактор			
		5 М НСІ 24 години	5 М NaOH 24 години	70 °С 3 доби	UV-світло 7 діб
ЦА	0,07	0,11	0,06	0,15	0,10
N-МНМА г/х.	0,08	0,13	0,07	0,19	0,12
RRT 0,26	0,04	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,96	0,01	0,01	нмд	0,02	0,01
RRT 0,97	0,04	0,03	0,02	0,03	0,03
RRT 1,11	0,02	0,01	нмд	0,01	0,01
RRT 0,26	0,273	0,295	0,149	0,397	0,272
Нафтифін г/х %	100,45	100,55	101,04	100,40	99,85

Примітка: тут і в таблицях 3, 4, 5 нмд – нижче межі детектування.

Таблиця 3 – Вміст домішок у лікарському засобі Екзодерил крем 1 % після дії стресового фактору

Аналіт	Вихідний зразок	Стресовий фактор			
		5 М НСІ 24 години	5 М NaOH 24 години	70 °С 3 доби	UV-світло 7 діб
ЦА	0,13	0,08	0,04	0,19	0,15
N-МНМА г/х	0,18	0,19	0,15	0,28	0,21
RRT 0,26	нмд	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,96	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
RRT 0,97	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
RRT 1,11	нмд	нмд	нмд	нмд	нмд
RRT 0,26	0,365	0,331	0,226	0,524	0,416
Нафтифін г/х, %	99,40	98,71	99,24	98,78	98,88

підтверджували достовірність аналітичних вимірювань та відсутність прихованих продуктів деградації.

Ці результати демонструють, що нафтифін у кремовій лікарській формі є стабільним навіть за впливу штучно змодельованих екстремальних умов, а незначні зміни профілю домішок пов'язані переважно з матричними ефектами або варіаціями у складі допоміжних речовин, а не з хімічним розкладом АФІ. Беручи це до уваги, кислотний, лужний, термічний і світловий впливи можна об'єднати в одну групу стрес-факторів, які не спричиняють суттєвої деградації нафтифіну, що підтверджує його високу термо- та фотостабільність, а також стійкість до змін рН.

На відміну від кислотного, лужного, термічного та світлового впливів, дія окисника призводить до більш вираженої деградації нафтифіну. Через це результати досліджень з окисником були виділені окремо.

Результати хроматографічного аналізу показали, що під впливом окисника спостерігається суттєве зростання вмісту домішок, зокрема й нових продуктів деградації.

Для оцінювання впливу перекису на стабільність обох препаратів були проаналізовані хроматограми зразків після дії окисного стрес-фактору.

Аналіз хроматографічних профілів після впливу перекису показав значні зміни порівняно з вихідними зразками. У хроматограмах

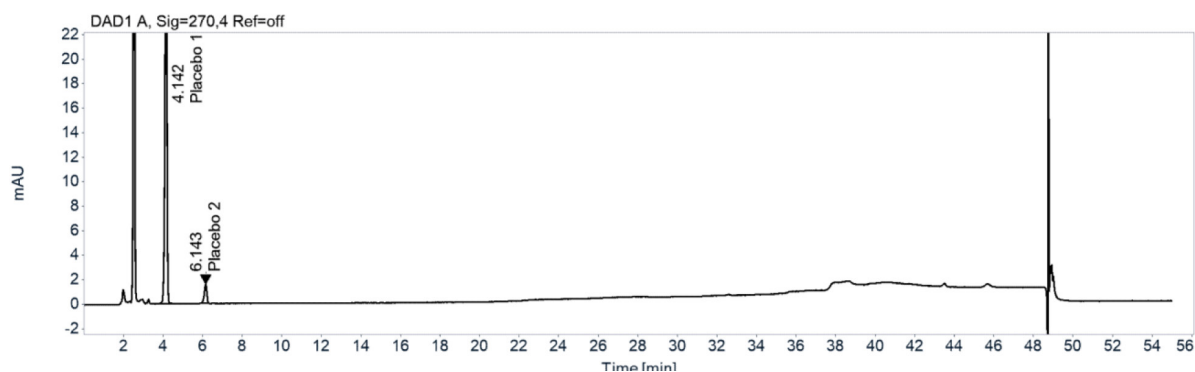
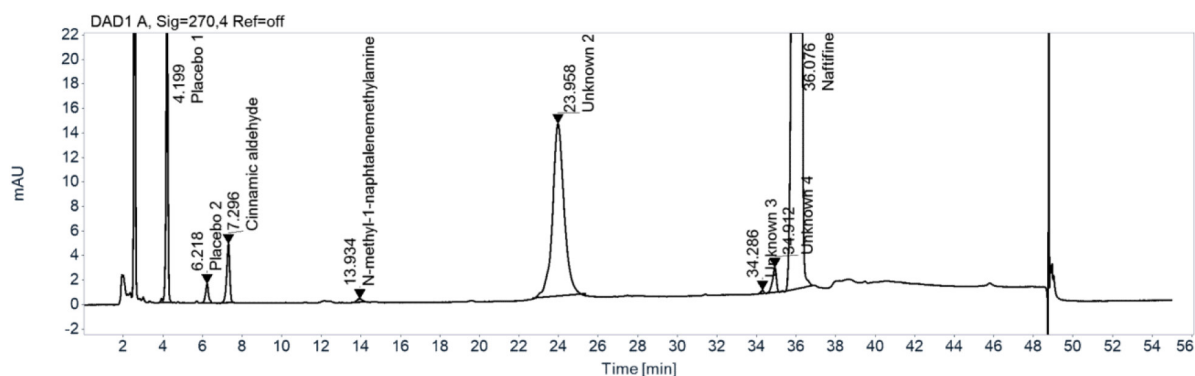
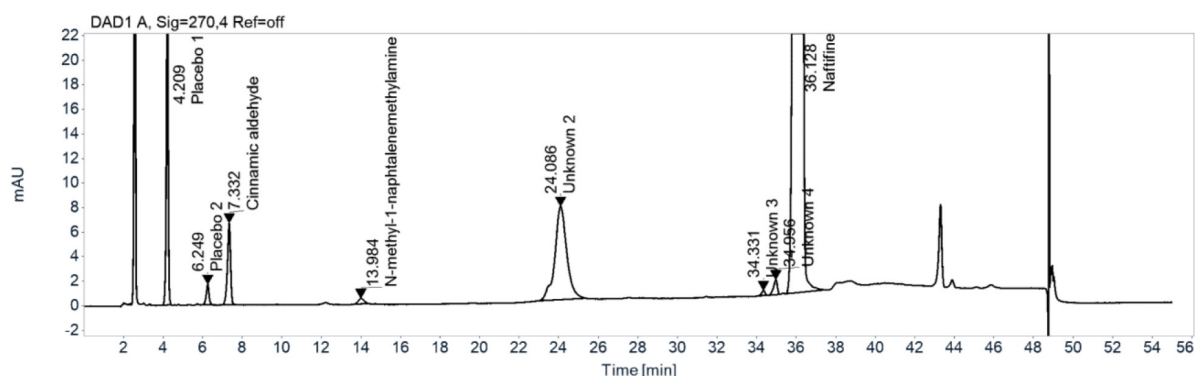


Рис. 4. Хроматограма розчину плацебо (Естезифін) під дією 9 % H₂O₂

Рис. 5. Хроматограма лікарського засобу Естезифін крем 1 % під дією 9 % H_2O_2 Рис. 6. Хроматограма лікарського засобу Екзодерил крем 1 % під дією 9 % H_2O_2

обох препаратів з'являються нові піки та зростає інтенсивність окремих домішок, що свідчить про утворення продуктів окисного розкладу. Піки, які раніше відповідали цинамоновому альдегіду та N-метил-1-нафталенметиламіну гідрохлориду, зберігаються, проте з'являються додаткові компоненти, що відсутні у плацебо. Матричні піки, пов'язані з допоміжними речовинами, залишаються стабільними, тоді як нові піки після дії перекису є характерними для продуктів деградації активної речовини. Зокрема, спостерігається великий пік з відносним часом 0,63 щодо піку нафтифіну, який раніше не фіксувався і є характерним

продуктом окисного розкладу. Загалом хроматограми свідчать про суттєву деградацію нафтифіну гідрохлориду під впливом окисного стрес-фактору та формування специфічного профілю домішок, що відрізняється від контрольних зразків.

Нижче наведена таблиця, що відображає вміст домішок у лікарських засобах Естезифін крем 1 % та Екзодерил крем 1 % після дії стресового фактору (перекису).

В обох кремових формах сумарний вміст домішок значно зріс: в Естезифіну – з 0,273 до 4,587 %, в Екзодерилу – з 0,365 до 2,715 %. Вміст діючої речовини водночас знизився до 95,63 % в Естезифіну та до 96,18 %

Таблиця 4 – Вміст домішок в лікарських засобах Естезифін крем 1 % і Екзодерил крем 1 % після дії 9 % H_2O_2

Аналіт	Естезифін крем 1 %		Екзодерил крем 1 %	
	До дії фактору	Після дії фактору	До дії фактору	Після дії фактору
ЦА	0,07	0,12	0,13	0,16
N-МНМА г/х	0,08	0,07	0,18	0,13
RRT 0,26	0,04	нмд	нмд	нмд
RRT 0,68	нмд	4,16	нмд	2,27
RRT 0,96	0,01	0,02	нмд	0,04
RRT 0,97	0,04	0,21	0,02	0,12
RRT 1,11	0,02	нмд	нмд	нмд
RRT 0,26	0,273	4,587	0,365	2,715
Нафтифін г/х, %	100,45	95,63	99,40	96,18

в Екзодерилу, що підтверджує часткову деградацію АФІ під впливом перекису. Піки нових домішок, зокрема з відносним часом 0,68 та 0,97, з'являються або значно збільшуються в порівнянні з вихідними зразками, тоді як раніше ідентифіковані домішки – цинамоновий альдегід і N-метил-1-нафталенметиламін гідрохлорид – зберігаються. Фактор чистоти піку залишався дуже високим (>999) для всіх вимірювань, що свідчить про специфічність методу та відсутність накладання інших компонентів на основний пік, а масовий баланс був у межах 99–101 %, що підтверджує точність і відтворюваність досліджень. Отримані дані свідчать, що дія окисного стрес-фактору формує специфічний профіль домішок, який відрізняється від контрольних зразків, і суттєво впливає на стабільність нафтифіну у кремових лікарських формах.

ВИСНОВКИ. Загальний аналіз результатів досліджень свідчить, що нафтифін гідрохлорид у кремових лікарських формах проявляє високу хімічну стабільність під впливом кислотного, лужного, термічного

та світлового стрес-факторів, водночас профіль домішок залишається практично незмінним, а вміст діючої речовини зберігається на стабільному рівні. Дія окисного стрес-фактору призводить до формування нових продуктів деградації та зростання сумарного вмісту домішок, що демонструє специфічний характер окисного розкладу нафтифіну. Розроблена методика дозволяє ефективно контролювати супровідні домішки й оцінювати стабільність препарату в різних умовах, що робить її придатною для використання під час досліджень стабільності протягом усього строку придатності лікарського засобу. Отже, запропонований аналітичний підхід забезпечує достовірне визначення активної речовини та супровідних домішок, дозволяє своєчасно виявляти можливі зміни хімічного складу препарату.

ФІНАНСУВАННЯ: дослідження було профінансоване АТ «Фармак».

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ICH. ICH Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products. Geneva : ICH, 2003. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>
2. ICH. ICH Q3B (R2): Impurities in New Drug Products. Geneva : ICH, 2006. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
3. Gupta A. K., Ryder J. E., Cooper E. A. Naftifine : a review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008.
4. PubChem – National Library of Medicine. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281098>
5. Waterman K. C., Adami R. C. Accelerated aging: prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005. Vol. 293. № 1–2. P. 101–125.
6. Snyder R. L., Kirkland J. J., Dolan J. W. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd ed. Hoboken : John Wiley & Sons, 2009.
7. ICH. ICH Q2(R2): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. Geneva : ICH, 2023.
8. Carstensen J. T., Rhodes C. T. Drug Stability: Principles and Practices. 4th ed. New York : CRC Press, 2000.
9. Shinde K. S., Jangme C. M., Patil A. R. RP-HPLC method for quantitative estimation of naftifine hydrochloride in formulated products. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*. 2025. Vol. 13. № 4. P. 177–186.
10. Patel K. K. A. Validated RP-HPLC method for determination of terbinafine hydrochloride in

pharmaceutical solid dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Technology*. 2012. Vol. 4. P. 4663–4669.

11. Patel M. M., Patel H. D. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of terbinafine hydrochloride and mometasone furoate in combined dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 6. P. 106–109.

12. Matysová L., Solich P., Marek P., Havlíková L., Nováková L., Štcha J. Separation and determination of terbinafine and its four impurities of similar structure using simple RP-HPLC method. *Talanta*. 2006. Vol. 68. P. 713–720.

13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg : EDQM, 2024. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

14. United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopoeia. The National Formulary. Rockville, MD : USP, 2024. URL: <https://www.uspnf.com>

15. Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. 2015 ed. Beijing : China Medical Science Press, 2015.

16. Farmak JSC. Estezifin® 1 % Cream. Package Insert. Kyiv : Farmak, n.d. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

17. Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology/Toxicology NDA Review and Evaluation. Application № 204286 / 204286Orig1s000. U.S. Food and Drug Administration, n.d.

18. Естезифін® 1 % крем. Інструкція для медичного застосування. Київ : АТ «Фармак». URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

19. Екзодерил® 1 % крем. Інструкція для медичного застосування. Австрія : Sandoz GmbH, URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D0%BA%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB/16326/>

REFERENCES

1. ICH. (2003). *ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products*. Geneva: ICH. Retrieved from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q1A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
2. ICH. (2006). *ICH Q3B(R2): Impurities in new drug products*. Geneva: ICH. Retrieved from: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>
3. Gupta, A. K., Ryder, J. E., & Cooper, E. A. (2008). Naftifine: A review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*.
4. PubChem – National Library of Medicine. (n.d.). Retrieved from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281098>
5. Waterman, K. C., & Adami, R. C. (2005). Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *International Journal of Pharmaceutics*, 293(1–2), 101–125.
6. Snyder, R. L., Kirkland, J. J., & Dolan, J. W. (2009). *Introduction to modern liquid chromatography* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
7. ICH. (2023). *ICH Q2(R2): Validation of analytical procedures: Text and methodology*. Geneva : ICH.
8. Carstensen, J. T., & Rhodes, C. T. (2000). *Drug stability: Principles and practices* (4th ed.). CRC Press.
9. Shinde, K. S., Jangme, C. M., & Patil, A. R. (2025). RP-HPLC method for quantitative estimation of naftifine hydrochloride in formulated products. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 13 (4), 177–186.
10. Patel, K. K. A. (2012). Validated RP-HPLC method for determination of terbinafine hydrochloride in pharmaceutical solid dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Technology*, 4, 4663–4669.
11. Patel, M. M., & Patel, H. D. (2014). Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of terbinafine hydrochloride and mometasone

furoate in combined dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 106–109.

12. Matysová, L., Solich, P., Marek, P., Havlíková, L., Nováková, L., & Štěcha, J. (2006). Separation and determination of terbinafine and its four impurities of similar structure using simple RP-HPLC method. *Talanta*, 68, 713–720.

13. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. (2024). *European Pharmacopoeia* (11th ed.). Strasbourg: EDQM. Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>.

14. United States Pharmacopeial Convention. (2024). *The United States Pharmacopeia. The National Formulary*. Rockville, MD: USP. Retrieved from: <https://www.uspnf.com>.

15. Chinese Pharmacopoeia Commission. (2015). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2015 ed.). Beijing: China Medical Science Press.

16. Farmak JSC. (n.d.). *Estezifin® 1 % cream. Package insert*. Kyiv: Farmak. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

17. Center for Drug Evaluation and Research. (n.d.). *Pharmacology/Toxicology NDA review and evaluation* (Application № 204286/204286Orig1s000). U.S. Food and Drug Administration.

18. Farmak JSC. (n.d.). *Estezifin® 1 % cream. Instruction for medical use*. Kyiv : Farmak. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BD/34489/>

19. Sandoz GmbH. (n.d.). *Exoderil® 1 % cream. Instruction for medical use*. Austria. Retrieved from: <https://tabletki.ua/uk/%D0%AD%D0%BA%D0%B7%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BB/16326/>

Адреса для листування: havrylenko_asp@tdmu.edu.ua

O. V. Havrylenko, L. S. Logoyda
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

STUDY OF THE IMPACT OF STRESS CONDITIONS ON THE STABILITY OF NAFITIFINE HYDROCHLORIDE IN A CREAM DOSAGE FORM AS PART OF THE DEVELOPMENT OF AN ANALYTICAL METHOD FOR IMPURITY CONTROL

Summary

Introduction. The stability of active pharmaceutical ingredients in dosage forms is a key determinant of their quality and safety throughout the shelf life. Stress testing enables identification of the most vulnerable degradation pathways and provides insight into impurity profiles formed under extreme storage conditions.

The Aim of the Study. To evaluate the behavior of naftifine hydrochloride in cream formulations under the influence of various stress factors and to determine the characteristics of degradation products formed under different types of stress conditions.

Research Methods. The study was performed using an Agilent 1200 liquid chromatograph equipped with a diode-array detector (DAD). Chromatographic data acquisition and integration were carried out using OpenLab software. The chromatographic columns Synergi Hydro-RP (250 × 4,6 mm, 4 μm) and Gemini C18 (50 × 4,6 mm, 3 μm) were purchased from Phenomenex. Reference standards of naftifine hydrochloride (purity ≥ 99 %, HPLC grade) were obtained from USP; cinnamaldehyde (CA) and N-methyl-1-naphthalenemethylamine hydrochloride (purity ≥ 99 %, HPLC grade) were purchased from Sigma-Aldrich Chemicals Co. Commercial medicinal products included Esthesiphene® cream (Farmak JSC, Ukraine) and Exoderil® cream (Sandoz GmbH, Austria).

Results and Discussion. Under most tested conditions – including acidic, alkaline, thermal, and light exposure – the chromatographic profiles remained largely unchanged, indicating good chemical stability of naftifine in the studied cream matrices. Marked changes were observed only under oxidizing conditions: new peaks appeared on the chromatograms, the intensity of several impurities increased substantially, and a distinct oxidative degradation pattern was formed, accompanied by a measurable decrease in the content of the active substance. High peak purity values and an acceptable mass balance confirmed the reliability of the detected changes and ensured confident discrimination between degradation products and matrix-related components.

Conclusions. The study demonstrated that naftifine hydrochloride in cream formulations remains stable when exposed to acidic, alkaline, thermal, and photolytic conditions, whereas oxidizing conditions lead to significant degradation and the formation of specific oxidation products. These results highlight the susceptibility of the API to oxidation and provide important information for defining appropriate storage recommendations and supporting long-term stability assessment. The applied chromatographic method allowed the clear detection of impurity profile changes and is suitable for continued monitoring of degradation processes in further stability studies.

KEY WORDS: naftifine hydrochloride; stress studies; HPLC; related substances; cream.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2025

Стаття прийнята 28.11.2025

Статтю опубліковано 31.12.2025

