

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF CHOICE OF SOLVENT OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES BY WORKING OUT THE NEW DRUG FOR LOCAL APPLICATION

D.S. Pulyaev, I.V. Kovalevskaya, V.I. Chueshov

National University of Pharmacy, Kharkiv

Resume: in article results of choice of auxiliary substances has been presented and technology of specialties for obtaining of soft medicinal form on a basis of diclofenac diethylamine and a powdered horse chestnut extract. Using optical, physical and chemical methods of analysis the choice of solvent for preparation of a concentrate of an powdered horse chestnut extract and a way of introduction of active substances has been a basis is experimentally proved.

Key words: soft medicinal forms, dispersion, particles, solubility.

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.Г. Калинюком

УДК 615.454:615.072

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ З КЛОТРИМАЗОЛОМ

©Н.П. Половко, О.Г. Башура

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено показники якості безводного гелю з клотримазолом. Встановлено, що за зовнішніми показниками, кольором, запахом, якісними реакціями та кількісним вмістом розроблений препарат відповідає вимогам аналітичної нормативної документації. Запропоновано методику якісного та кількісного визначення клотримазолу. За результатами біофармацевтичних та технологічних досліджень розроблено технологію і складено технологічну схему виробництва безводного гелю з клотримазолом.

Ключові слова: фізико-хімічні властивості, технологія, стандартизація, гелі, клотримазол.

Вступ. Терапія грибкових уражень має актуальне медичне та соціальне значення, оскільки, за даними ВООЗ, п'ята частина населення Землі страждає або хоч раз перенесла різні форми мікозу. Значному поширенню мікозів сприяють імунодефіцитні стани, хронічні захворювання, гормональні й обмінні порушення, широке застосування антибіотиків [5, 6, 9]. Цей факт зумовлює актуальність подальших досліджень у галузі створення нових методів діагностики мікозів, удосконалення схем і методів лікування та створення нових безпечних і ефективних лікарських засобів.

Аналіз ринку протигрибкових препаратів показав, що великим попитом поряд з препаратами тербінафіну, користуються препарати клотримазолу [4,7]. Клотримазол – протигрибковий засіб широкого спектра дії з групи азолів, синтетичний похідний імідазолу. Як і інші похідні азолів, клотримазол інгібує біосинтез ергосте-

рину, змінює ліпідний склад мембрани, що забезпечує фунгістатичний ефект. Ефективний відносно дерматофітов, плісневих грибків, дріжджів [4-7,9]. Крім того, клотримазол проявляє антимікробну дію відносно грампозитивних (стафілококи та стрептококи) та деяких грамнегативних бактерій [5, 9]. Враховуючи ліпофільні властивості субстанції, препарати на його основі випускають у формі мазей, кремів та розчинів. Нами проведено дослідження із розробки складу лікарського засобу з клотримазолом у формі гелю. Розроблено склад основи, обрано розчинник та умови, які забезпечують розчинення та введення клотримазолу до складу гелю карбомеру 980 на основі гідрофільних неводних розчинників: етилового спирту, гліцерину, пропіленгліколю та ПЕО-400.

Мета роботи – визначення показників якості протигрибкового засобу в формі безводного гелю з клотримазолом, вибір методів ідентифі-

кації й кількісного визначення лікарської субстанції та розробка аналітичної нормативної документації.

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження був гель клотримазолу. Критерії стандартизації для розробленого засобу визначені ДФУ у статті "М'які лікарські засоби для місцевого застосування" [1, 2, 3]. М'які лікарські засоби контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, вміст контейнера, однорідність, значення рН, мікробіологічна чистота та кількісне визначення лікарської субстанції [1, 2, 3, 8].

При визначенні даних показників використовували як загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, так і розроблені нами методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінити якість лікарського засобу. Експериментальним дослідженням підлягали п'ять серій розробленого гелю з клотримазолом.

Результати й обговорення. Результати визначення показників якості експериментальних зразків гелю наведено в таблиці 1.

За зовнішнім виглядом гель – безбарвна, прозора або майже прозора однорідна за своєю

Таблиця 1. Показники якості гелю клотримазолу у тубах (P=95%;t=2,78; X;n=5)

Показники якості	Номер серії				
	010907	020907	030907	040907	050907
Зовнішній вигляд	Прозорий однорідний за своєю консистенцією безбарвний гель				
Запах	Із запахом сальвії				
Ідентифікація					
Клотримазол	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Спирт етиловий	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Гліцерин	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
ПЕО-400	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Пропіленгліколь	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
рН	5,9	6,2	6,3	6,4	6,3
Однорідність	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Маса вмісту упаковки, г	50,18	49,97	49,92	50,11	50,47
Кількісне визначення клотримазолу	0,50±0,02	0,50±0,01	0,49±0,02	0,51±0,01	0,50±0,02

консистенцією маса зі специфічним запахом сальвії.

Масу вмісту пакування визначали на 10 упаковках. Маса вмісту пакування складає від 49,92 до 50,47 г [1].

Вміст клотримазолу визначали методом ТШХ за появою на хроматограмі плями, яка за розміщенням та розміром відповідає хроматограмі препарату порівняння.

Вміст етилового спирту визначали за методикою: до 0,5 г препарату додавали 15 мл води, збовтували протягом 5 хв і фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка». До фільтрату додавали 5 мл розчину натрію гідроксиду, 2 мл 0,05 М розчину йоду. Спостерігали появу характерного запаху йодоформу, що свідчить про наявність етилового спирту [3,10].

Вміст гліцерину визначали за методикою: 0,5 г препарату поміщали в порцелянову чашку, додавали 2,5 г кислоти борної, перемішували скляною паличкою, нагрівали на полум'ї пальника, спостерігали появу слабкого запаху акролеїну, що свідчить про наявність гліцерину.

Вміст ПЕО-400 визначали за методикою: до 1,0 г

препарату додавали 5 мл кислоти сірчаної, розведеної 1 мл розчину 100 г/л ртуті (II) хлориду. Спостерігали появу білого осаду.

Визначення пропіленгліколю проводили методом ТШХ за появою на хроматограмі плями, яка за розміщенням та розміром відповідає хроматограмі препарату порівняння.

Визначення рН проводили потенціометричним методом [1, 3].

До 1,0 м препарату додавали 100 мл свіжо-прокип'яченої й охолодженої води, струшували протягом 15 хв, фільтрували через паперовий фільтр «синя стрічка» і вимірювали рН фільтрату. Значення рН досліджуваних розчинів було в діапазоні від 5,9 до 6,4 при нормі від 5 до 7.

Однорідність гелю визначали за зовнішнім виглядом за методикою, наведеною в ДФУ [3]. Експериментально підтверджено однорідність усіх дослідних зразків гелю.

Кількісне визначення клотримазолу проводили після його попереднього виділення хлороформом титруванням розчином натрію лаурилсульфату до зміни забарвлення хлороформного шару з лимонно-жовтого до помаранчево-рожевого.

Вміст $C_{22}H_{17}ClN_2$ (клотримазолу) у препараті повинен складати від 0,95 до 1,05 %.

На підставі проведених біофармацевтичних і технологічних досліджень нами розроблено

склад, технологію і складено технологічну схему виробництва гелю з клотримазолом (рис. 1), яка передбачає певний порядок і режим введення інгредієнтів.

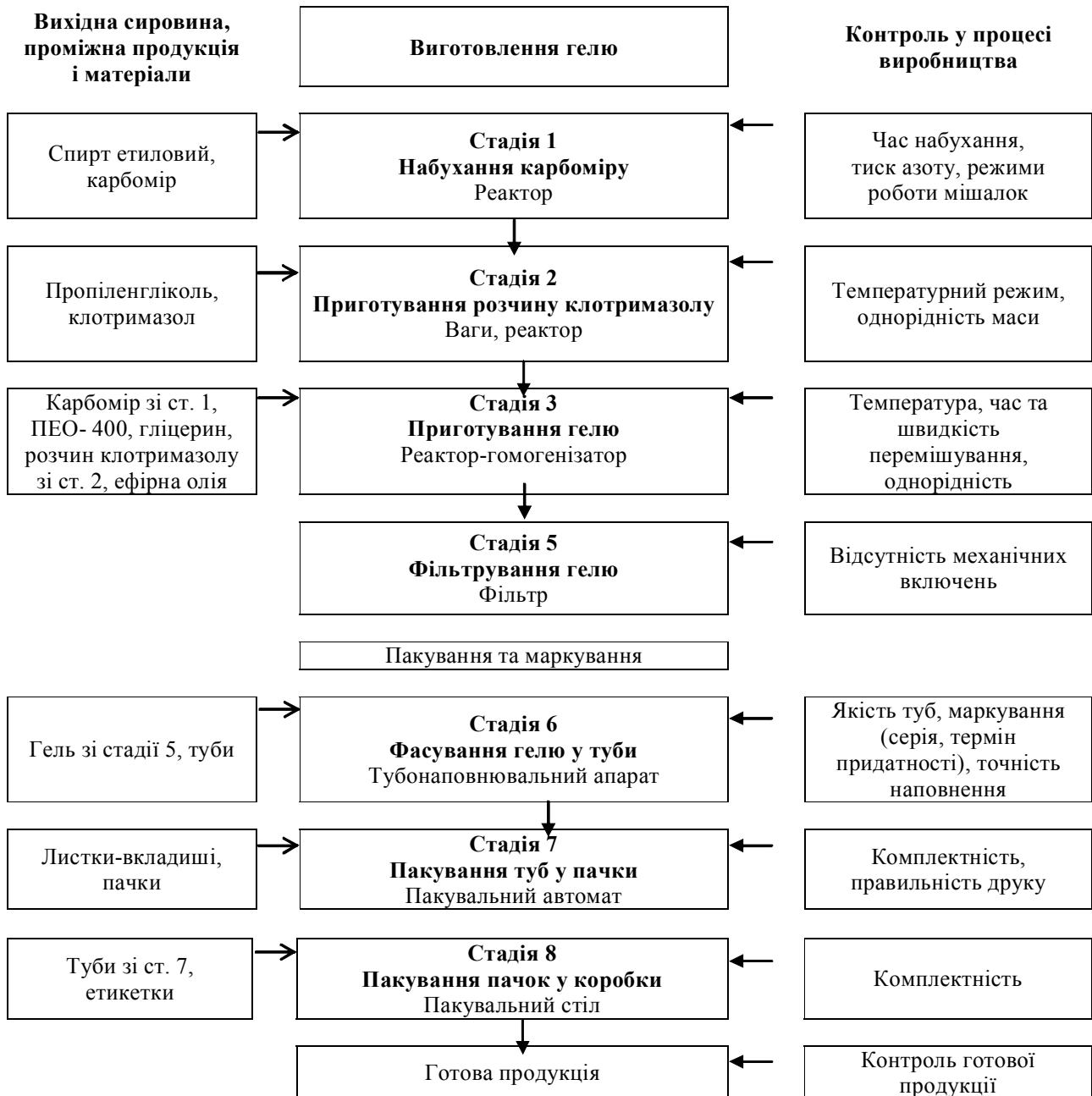


Рис. 1. Технологічна схема виробництва гелю з клотримазолом.

Висновки. 1. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з клотримазолом, що свідчить про якість лікарського засобу.

2. Встановлено, що за органолептичними показниками (зовнішнім виглядом, кольором, запахом), однорідністю, якісними реакціями розроблений препарат відповідає вимогам ДФУ.

3. На підставі отриманих експериментальних даних розроблено методики якісного та кількісного визначення клотримазолу, які включено до проекту АНД на лікарський препарат.

4. За результатами біофармацевтичних та технологічних досліджень розроблено технологію і складено технологічну схему виробництва безводного гелю з клотримазолом.

Література

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України. Допов.1. / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України. Допов. 2. / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
4. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты / Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Марион, 2008. – 2120 с.
5. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи. – К.: Здоров'я, 1988. – 300 с.
6. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей. – 2-е изд. – СПб.: Питер, 2000. – 288 с.
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2006. – 1632 с.
8. European Pharmacopoeia, 4th Ed. – Strasburg Council of Europe, – 2416 p.
9. Sanferd J. Caide the Antimicrobae Therapy. – Nest Fallthesed, 1999. – 283 p.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕЛЯ С КЛОТРИМАЗОЛОМ

Н.П. Половко, А.Г. Башура

Национальный фармацевтический университет

Резюме: исследованы показатели качества безводного геля с клотримазолом. Установлено, что по внешним показателям, цвету, запаху, качественным реакциям и количественному содержанию лекарственной субстанции разработанный препарат отвечает требованиям нормативно-аналитической документации. Предложены методики качественного и количественного определения клотримазола. За результатами биофармацевтических и технологических исследований разработана технология и составлена технологическая схема производства безводного геля с клотримазолом.

Ключевые слова: физико-химические свойства, стандартизация, технология, гели, клотримазол.

A STUDY OF INDEXES OF GEL QUALITY IS FROM KLOTRIMAZOL

N.P. Polovko, A.G. Bashura

National Pharmaceutical University

Summary: the indexes of quality of waterless gel are probed with clotrimazol. The method of high-quality and quantitative determination of bifonazol is offered. It is proved that on external indexes, flower, to the smell, high-quality reactions, and the developed preparation answers quantitative maintenance of medicinal substance to the requirements of document quantitative content. As a result of biofarmaceutival and technological researches developed technology and the technology chart of production of waterless gel with clotrimazol is made.

Key words: physical and chemical properties, standardization, gels, technology, clotrimazol.