Рекомендована д-м фармац. наук, проф. Т.А. Грошовим
УДК 615.454:615.072

ВИВЧЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЕЛЮ ПРОТИГРИБКОВОЇ ДІЇ ТА ЙОГО СТАНДАРТИЗАЦІЯ

©Н.П. Половко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: досліджено показники якості безводного гелю з кетоконазолом. Доведено, що за зовнішніми показниками, кольором, запахом, якісними реакціями, кількісним вмістом лікарської субстанції розроблений препарат відповідає вимогам нормативно-технічної документації.

Ключові слова: фізико-хімічні властивості, стандартизація, гелі, кетоконазол.

Вступ. Проблема лікування грибкових уражень шкіри людини має актуальне медичне та соціальне значення, оскільки поширення цієї патології постійно зростає. Статистичні дані, отримані останніми роками, свідчать про збільшення кількості хворих на мікози, спричинені умовно-патогенними грибами. Цьому сприяють такі чинники, як хронічні захворювання, імунодефіцитні стани (первинні й вторинні), гормональні та обмінні порушення. Розвиток мікозу, спричиненого умовно-патогенними грибами, нерідко зумовлений широким застосуванням антибіотиків [2, 4, 5, 7]. Незважаючи на досить широкий асортимент протигрибкових засобів дослідження в галузі розробки та впровадження нових ефективних і безпечних антимікотичних препаратів є актуальним завданням сучасної фармації.

Як протигрибкову субстанцію для розробки та впровадження в практичну медицину лікарського препарату в формі гелю нами обрано кетоконазол – препарат із групи азолів, синтетичний похідний імідазолу. Як й інші препарати групи азолів, кетоконазол інгібує біосинтез ергостерину, змінює ліпідний склад мембрани, що забезпечує фунгістатичний ефект. Крім того, кетоконазол має фунгіцидну дію [3–5]. Активний відносно дерматофітів (Trichophyton spp., Epydermophyton spp., Microsporum spp.); дріжджових та дріжджеподібних грибів (Candida spp.., Malassezia futur, Pitysporum ova1e) [4, 5, 6, 8, 10].

Кетоконазол ефективний при поверхневих і системних мікозах: дерматомікозах (шкірних грибкових захворюваннях), оніхомікозах (грибковому захворюванню нігтів), викликаному бластиноміцетами (грибками-паразитами, що належать до класу недосконалих грибів), мікозі волосистої частини голови; бластоміцетозі (захворюванні людини, що викликається паразитуючими грибками) порожнини рота і шлунково-кишкового тракту, сечостатевих органів та інших мікозах внутрішніх органів.

Аналіз ринку лікарських препаратів з кетоконазолом для зовнішнього застосування свідчить про те, що вони випускаються в формі крему та шампуню: “Микозорал” – мазь, (“Акрихин”, Росія), “Низорал” – шампунь, мазь (“Janseen-Cilag”, Бельгія), “Себазол”, мазь (“МПЗ”, Росія), “Ліварон” – мазь (“Нижфарм”, Росія) [3, 6].

Попередніми дослідженнями нами розроблено склад безводного гелю кетоконазолу. Наступним етапом впровадження нового лікарського препарату є його дослідження та стандартизація.

Метою нашої роботи стало визначення показників якості протигрибкового засобу в формі безводного гелю з кетоконазолом та розробка аналітичної нормативної документації.

Методи дослідження. Об’єктом нашого дослідження був гель кетоконазолу. Критерії стандартизації для розробленого засобу визначені ДФУ у статті “М’які лікарські засоби для місцевого застосування” [1, 2]. М’які лікарські засоби контролюються за такими показниками: опис, ідентифікація, вміст контейнера, однорідність, значення pH, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

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 кетоконазолом.

Результати й обговорення. За зовнішнім виглядом гель – прозора або майже прозора однорідна за своєю консистенцією маса рожевого кольору зі слабким специфічним запахом (табл. 1).

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

Показники якості	Номер серії				
	050206	060206	070206	080206	090206
Зовнішній вигляд	Прозорий однорідний за своєю консистенцією гель рожевого кольору				
Запах	слабкий специфічний запах				
Ідентифікація					
кетоконазол	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
пропленгліколь	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
pH	5,7	5,9	5,6	6,0	6,1
Однорідність	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Маса вмісту пакування, г	50,12	50,23	50,19	50,31	50,09
Кількісне визначення кетоконазолу, г	1,01 ±0,02	1,00±0,03	1,02±0,01	0,98±0,02	1,01±0,01

Масу вмісту пакування *визначали на 10 упаковках. Маса вмісту пакування складає від 50,01 до 50,31 г [1].*

Вміст кетоконазолу визначали спектрофотометричним методом. Ультрафіолетовий спектр випробуваного розчину, приготовленого для кількісного визначення, в ділянці від 224 нм до 334 нм має максимум при довжині хвиль (243±2) нм, (297±2) нм і мінімуми при довжині хвиль (236+2), (276±2) нм [3, 10].

Вміст етилового спирту визначали за методикою: до 0,5 г препарату додавали 15 мл води, збовтували протягом 10 хв і фільтрували через паперовий фільтр "синя стрічка". До фільтрату додавали 5 мл розчину натрію гідроксиду, 2 мл 0,1 М розчину йоду, спостерігали появу характерного запаху йодоформу, що свідчить про наявність етилового спирту.

Вміст гліцерину визначали за методикою: 1,0 г препарату поміщали в фарфорову 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 добавляли 5 мл кислоти сірчаної розведеної, 1 мл розчину 100 г/л меркурій (II) хлориду. Наявність ПЕО 400 підтверджується утворенням білого осаду [2].

Визначення pH проводили потенціометричним методом [3]. До 1,0 м препарату додавали 100 мл води очищеної, струшували протягом 10 хв, фільтрували через паперовий фільтр і вимірювали *pH фільтрату. Значення pH досліджуваних розчинів знаходилось в діапазоні від 5,6 до 6,1 при нормі від 5 до 7.*

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

Кількісне визначення кетоконазолу проводили за наступною методикою. До 1,0 г препарату (точна наважка) додавали 70 мл метанолу, перемішували протягом 1 хв, доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100,0 мл, перемішували і фільтрували через паперовий фільтр "синя стрічка". 10,0 мл отриманого фільтрату доводили метанолом до об'єму 100,0 мл.

Оптичну густину отриманого розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за довжини хвилі 243 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння метанол.

Паралельно вимірювали оптичну густину розчину робочого стандартного зразку (РСЗ) кетоконазолу.

Вміст кетоконазолу (X) у препараті у відсотках обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 100 \cdot W}{A_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100} \quad \frac{A \cdot m_0 \cdot W}{A_0 \cdot m \cdot 5},$$

де a – оптична густина випробуваного розчину; A_0 – оптична густина розчину РСЗ кетоконазолу; m_0 – маса наважки розчину РСЗ кетоконазолу, в грамах;

m – маса наважки препарату, в грамах;
W – вміст кетоконазолу в РСЗ, %.

Вміст $C_{26}H_{28}C_{12}N_4O_4$ (кетоконазолу) у препараті повинен бути від 1,80 до 2,20 %.

Примітка 1. Приготування розчину РСЗ кетоконазолу. 0,100 г кетоконазолу розчиняли в метанолі та доводили об'єм розчину тим же розчинником до 100,0 мл. 2,0 мл отриманого розчину доводили метанолом до об'єму 100,0 мл. Розчин використовували свіжоприготовлений.

Висновки. Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей гелю з кетоконазолом, що можуть свідчити про якістъ лікарського засобу.

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

На підставі отримних експериментальних даних розроблено методику якісного та кількісного визначення кетоконазолу.

Література

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1, 2004. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 2, 2008. – 620 с.
4. Компендиум 2008 Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Ковалекко, 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. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. – М.: СМД, 1999. – 317 с.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2006. – 1632 с.
9. European Pharmacopoeia, 4th Ed. – Strasburg Council of Europe. – 2416 p.
10. Sanferd J. Caide the Antimicrobae Therapy. – Nest Fallthesed, 1989. – 283 p.

ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ И ЕГО СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Н.П. Половко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: исследовано показатели качества безводного геля с кетоконазолом. Доказано, что по внешним показателям, цвету, запаху, однородности, качественным реакциям, количественному содержанию лекарственной субстанции разработанный препарат отвечает требованиям нормативно-технической документации.

Ключевые слова: физико-химические свойства, стандартизация, гели, кетоконазол.

STUDY OF PHYSICAL AND CHEMICAL, PROPERTIES OF GEL WITH ANTIMYCOTIC ACTION AND ITS STANDARDIZATION

N.P. Polovko

National Pharmaceutical Universiti, Kharkiv

Summary: the indexes of quality of waterless gel with ketoconazol have been researched. The method of high-quality and quantitative determination of ketoconazol has been offered. It has been proved that by external indexes, colour, smell, qualitative, reactions, quantitative maintenance of medicinal substance the developed preparation meets the requirements of normative-technical document.

Key words: physical and chemical properties, standardization, gels, ketoconazol.