

Рекомендована д.ф.н., професором Є.В.Гладухом

УДК 615.28:615.454.1

ДИНАМІКА ВИВІЛЬНЕННЯ КЕТОКОНАЗОЛУ З БЕЗВОДНОЇ ГЕЛЕВОЇ ОСНОВИ

Н.П.Половко, В.І.Гусаров, С.М.Губарь, С.М.Коваленко

Національний фармацевтичний університет

Наведені результати дослідження вивільнення кетоконазолу з гелевої та емульсійної основи. Розроблено методику визначення кетоконазолу з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії. Визначено, що більш повне вивільнення кетоконазолу відбувається з гелевої основи. Встановлено доцільність використання безводного гелю на основі карбомера та гідрофільних неводних розчинників: пропіленгліколю, ПЕО-400, гліцерину та етилового спирту в розробці складу антимікотичного гелю з кетоконазолом.

Широке розповсюдження мікозів обумовлює актуальність проведення наукових досліджень в області створення нових антимікотичних препаратів. Одним із аспектів даного напрямку є оптимізація складу основи з урахуванням таких властивостей як природа носія, тип дисперсної системи, рН, структурно-механічні, осмотичні властивості основи тощо [5, 6].

Для дослідження з метою впровадження в практичну медицину антимікотичного гелю нами обрано кетоконазол. Похідні імідазолу, незважаючи на появу антимікотиків III та IV поколінь, і на сьогоднішній день користуються значним попитом. Це обумовлено широким спектром їх антимікотичної дії, низькою токсичністю (головним чином за рахунок того, що вони не надходять у системний кровотік), а також відносною простотою виробництва. Кетоконазол, як і інші похідні азолів, інгібує біосинтез ергостерину, змінює ліпідний склад мембрани, завдяки чому забезпечується фунгістатичний ефект [3].

Проведені за останні роки біофармацевтичні дослідження показали, що повнота вивільнення діючих речовин у певній мірі залежить від складу основи м'якої лікарської форми (МЛФ). Допоміжні речовини значно впливають на терапевтичний ефект лікарських засобів [1]. Крім того, відомо, що найбільш ефективна терапевтична дія забезпечується при наявності лікарської речовини в МЛФ в розчинному стані, з врахуванням гідрофобних властивостей субстанції препарати на їх основі випускаються у формі мазей, кремів, шам-

пунів. У теперішній час все більшою популярністю серед МЛФ користуються гелі, так як вони легко наносяться та всмоктуються шкірою, не залишають на ній жирного блиску, більш повно та рівномірно вивільняють лікарські речовини, володіють помірними осмотичними властивостями, проявляють охолоджуючий, зволожуючий та пом'якшуючий ефект, економічно доступні та ін. [3, 4]. Однак ліпофільні властивості похідних імідазолу обмежують можливість їх введення до складу гелів. Тому нами було розроблено склад гелевої основи на гідрофільних неводних розчинниках: пропіленгліколі, ПЕО-400, гліцерині та етанолі. [4].

Метою роботи було вивчення динаміки вивільнення кетоконазолу з безводної гелевої основи у порівнянні з референтним препаратом у формі крему на емульсійній основі.

Матеріали та методи

Вивчення кінетики вивільнення кетоконазолу в фосфатний буферний розчин з рН 5,5 [2] проводили методом діалізу через напівпроникну мембрану.

Для кількісного визначення кетоконазолу у лікарських формах широко використовуються сучасні фізико-хімічні методи, зокрема спектрофотометрія [7, 8], спектрофлуориметрія [9], тонкошарова хроматографія (ТШХ) [10, 11] та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [12, 13, 14, 15]. Як найбільш універсальний, для визначення кетоконазолу у діалізатах було використано метод ВЕРХ. Як референтний препарат використовували крем "Кетодин", (СП "Сперко", Україна), виготовлений на емульсійній основі.

Визначення кетоконазолу проводили на хроматографі Varian ProStar у наступній комплектації: насос високого тиску ProStar 210; спектрофотометричний діодно-матричний детектор ProStar 330; автосамплер ProStar 400 з об'ємом дозуючої петлі 20 мкл. Хроматограми обробляли з використанням програми Star Workstation 6.0. В роботі використовували наступні розчинники та реактиви: ацетонітрил "gradient grade" (Sigma-Aldrich), форміат амонію (Merck), кислота мурашина (BASF), кетоконазол EP CRS (LGC Standards).

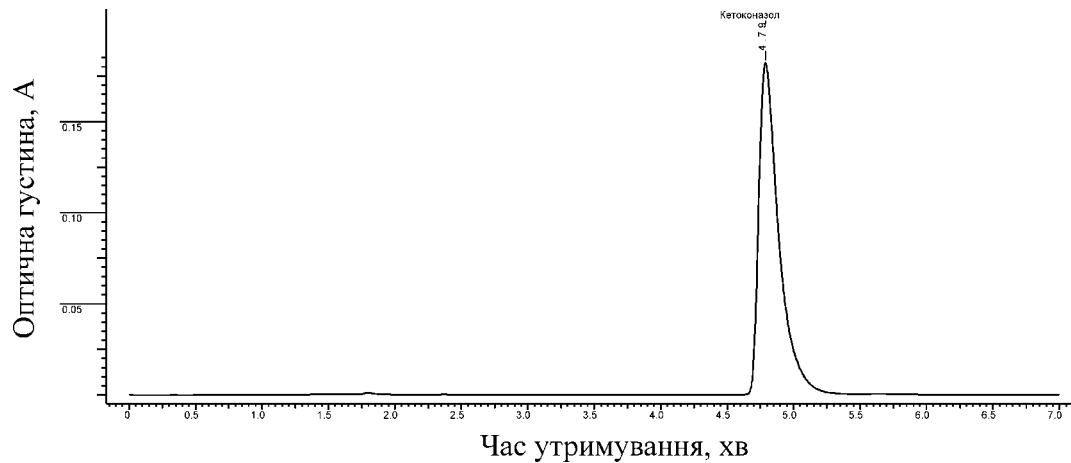


Рис. 1. Типова хроматограма стандартного розчину кетоконазолу.

Результати та їх обговорення

Перевірку лінійної залежності сигналу (площ піків) від концентрації кетоконазолу у розчині проводили методом найменших квадратів. Лінійність перевіряли у діапазоні концентрацій 50-500 мкг/мл. Для аналізу використовували хроматографічну колонку з неіржавіючої сталі Microsorb C8 довжиною 250 мм, з внутрішнім діаметром 4,6 мм і розміром часток сорбенту 5 мкм. Колонку термостатували при температурі +30°C. Детектування проводили за довжини хвилі 256 нм. Рухома фаза: ацетонітрил — 30 мМ формиат амонію, доведений до рН 4,0 мурашиною кислотою (55:45). Швидкість подання рухомої фази — 1,5 мл/хв. Час утримування кетоконазолу становив близько 4,8 хв.

Для приготування стандартного розчину кетоконазолу в ацетонітрилі (500 мкг/мл) 50 мг (точна наважка) зразка кетоконазолу поміщали в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли в 50 мл ацетонітрилу та доводили об'єм розчину тим самим розчинником до позначки. Одержаний розчин фільтрували крізь мембранний фільтр з діаметром пор 0,45 мкм. Типова хроматограма стандартного розчину кетоконазолу наведена на рис. 1.

З метою приготування розчинів для перевірки лінійності аліквоти стандартного розчину кетоко-

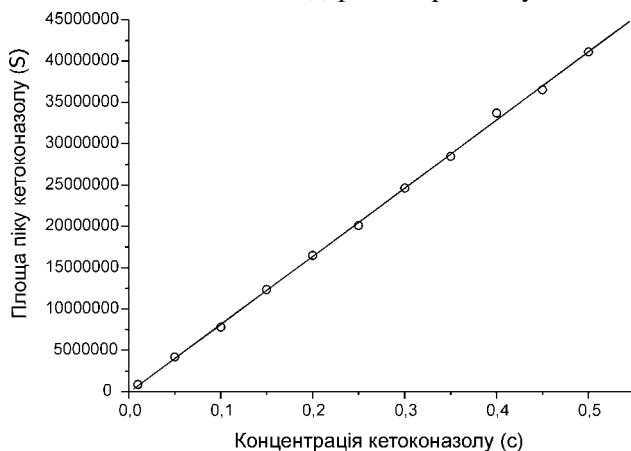


Рис. 2. Залежність площ піків від концентрації кетоконазолу у розчині.

назолу в ацетонітрилі (500 мкг/мл) доводили тим самим розчинником у мірних колбах місткістю 10 мл до позначки. З аліквот 0,2, 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 та 9,0 мл були приготовані розчини з концентраціями кетоконазолу відповідно 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400 та 450 мкг/мл.

Графік залежності площ піків від концентрації кетоконазолу наведено на рис. 2. Отримали рівняння регресії: $Y = 82467900x - 132000,466$; коефіцієнт кореляції: $r = 0,99952$.

Отриману залежність площі піку від концентрації використовували для визначення концентрації кетоконазолу у діалізатах. Умови хроматографування були аналогічними умовам для визначення лінійності. Перед вводом у хроматограф діалізати фільтрували крізь мембранний фільтр з діаметром пор 0,45 мкм. Для діалізатів через 6 годин та більше проводили двократне розведення рухомою фазою.

Узагальнені результати аналізу діалізатів наведено у таблиці.

За результатами досліджень будували графік залежності кількості кетоконазолу, що перейшов у розчин, від часу проведення експерименту (рис. 3).

Слід відмітити, що спостерігається аналогічна динаміка вивільнення кетоконазолу з розробленої

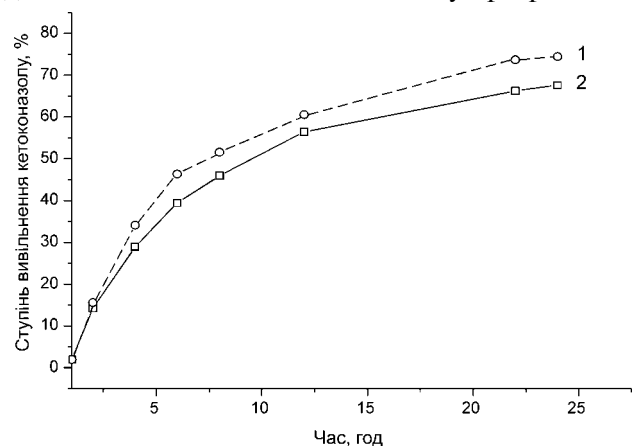


Рис. 3. Кінетика вивільнення кетоконазолу в залежності від часу, де: 1 — гель кетоконазолу, 2 — крем "Кетодин".

Таблиця
Динаміка вивільнення кетоконазолу
в залежності від часу

Час відбору діалізату, год	Ступінь вивільнення кетоконазолу з лікарської форми, %	
	випробовуваний препарат	препарат порівняння
1	14,04±0,10	11,04±0,10
2	27,63±0,10	22,27±0,10
4	44,13±0,20	36,97±0,10
6	53,39±0,10	45,41±0,20
8	59,56±0,20	48,95±0,10
12	65,59±0,30	54,42±0,20
22	76,69±0,20	66,20±0,30
24	78,42±0,20	67,62±0,40

гелевої основи та препарату порівняння. Як видно з рис. 3, більш повне вивільнення кетоконазолу відбувається з гелевої основи у порівнянні з емульсійною. Найбільш динамічне вивільнення спостерігається в перші 6-8 год експерименту, після чого спостерігається уповільнення вивільнення кетоконазолу.

Проведений аналіз підтверджує доцільність обрання безводної гелевої основи для розробки складу антимікотичного гелю з кетоконазолом.

ВИСНОВКИ

Досліджена динаміка вивільнення кетоконазолу з гелю на основі поліакрилової кислоти та гідрофільних неводних розчинників.

Встановлено, що з безводної гелевої основи відбувається більш повне вивільнення кетоконазолу у порівнянні з емульсійною основою референтного препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гриценко В.І. // Вісник фармації. — 2007. — №1 (49). — С. 24-27.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Х.: РИПЕГ, 2001. — 556 с.
3. Компендиум 2008 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2120 с.
4. Пат. №46336 Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П.Половко, О.Г.Башура, А.А.Яремчук; заявка №и 2009 11528. — Заявл.: 12.11.2009. Опубл.: 26.04.2010. — Бюл. №8.
5. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи. Рук-во для врачей. 2-е изд. — С.Пб.: Питер, 2000. — 288 с.
6. Abdel-Moety E.M. // Saudi Pharm. J. — 2002. — Vol. 10, №1. — P. 44-53.
7. Abdel-Moety E.M. // Bollettino Chimico Farm. — 2002. — Vol. 141, №4. — P. 267-273.
8. Abdel-Moety E.M., Kelani K.O., Abou-Al Alamein A.M. // Saudi. Pharm. J. — 2003. — Vol. 11, №1. — P. 37-45.
9. Abdel-Moety E.M., Khattab F.I., Kelani K.M., AbouAl-Alamein A.M. // Il Farmaco. — 2005. — Vol. 57, №11. — P. 931-938.
10. De-Brujin P., Kehrer D.F.S., Verweij J., Sparreboom A. // J. Chromatogr., B. — 2001. — Vol. 753, №2. — P. 395-400.
11. El-Saharty Y.S., Hassan N.Y., Metwally F.H. // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2002. — Vol. 28, №3-4. — P. 569-580.
12. Khashaba P.Y. // J. of Pharm. and Biomed. Anal. — 2000. — Vol. 22, №2. — P. 363-376.
13. Nguyet A.M.N., Van-Nederkassel A.M., Tallieu L. et al. // Anal. Chim. Acta. — 2004. — Vol. 516, №1-2. — P. 87-106.
14. Popovic G., Cakar M., Vucicevic K., Vladimirov S. et al. // J. Planar. Chromatogr. Mod. TLC. — 2004. — Vol. 17, №2. — P. 109-112.
15. Wikler J.R., Nieboer C., Willemze R. // J. Am. Acad. Dermatol. — 2002. — Vol. 27, №1. — P. 37-39.

УДК 615.28:615.454.1

ДИНАМІКА ВИСВОБОДЖЕННЯ КЕТОКОНАЗОЛА ІЗ БЕЗВОДНОЇ ГЕЛЕВОЇ ОСНОВИ

Н.П.Половко, В.І.Гусаров, С.Н.Губарь, С.Н.Коваленко
Приведены результаты исследования высвобождения кетоконазола из гелевой и эмульсионной основы. Разработана методика определения кетоконазола с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определено, что более полное высвобождение кетоконазола происходит из гелевой основы. Установлена целесообразность использования безводного геля на основе карбомера и гидрофильных неводных растворителей: пропиленгликоля, ПЭО-400, глицерина и этилового спирта в разработке состава антимикотического геля с кетоконазолом.

UDC 615.28:615.454.1

DYNAMICS OF KETOKONAZOL RELEASING FROM THE ANHYDROUS GEL BASE

N.P.Polovko, V.I.Gusarov, S.M.Gubar, S.M.Kovalenko
The results of the research of ketokonazol releasing from gel and emulsion bases are given. The method for determination of ketokonazol has been developed using of the HPLC method. The most complete release of ketokonazol occurs from the gel base. The expediency of using the anhydrous gel based on carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents — propylene glycol, macrogol-400, glycerol and ethanol when developing the composition of the antimycotic gel with ketokonazol has been determined.