Рекомендована д.ф.н., професором О.Х.Піміновим

УДК 615.454.1:615.282

ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ГЕЛЮ "ЕКОНАЗОЛ 1%" ДЛЯ ЛІКУВАННЯ МІКОЗІВ

А.М.Ткаченко, І.М.Перцев

Національна фармацевтична академія України
ВАТ "ХФЗ "Красная звезда"

Проведені експериментальні дослідження дозволили обгрунтувати склад гелю "Еконазол 1%", відпрацювати методи контролю якості та визначити спектр його антимікотичної активності. Узагальнені результати використані при розробці ФС та технологічного регламенту на препарат.

Найбільш поширені дерматози, на які хворіє людина, мають грибкову етіологію. У природі налічується понад 100 тисяч різних видів грибів, з них більше 500 [1] спричиняють виникнення цих захворювань. Узагальненим терміном "Грибкові" захворювання (мікози) позначають ураження шкіри, нігтів, волосся різними патогенними та умовнопатогенними грибами. Збудниками, що викликають мікози ступнів, є Trichophyton mentagrophytes; епідермофіт та рубромікоз — Trichophyton rubrum. Висівкоподібний (або різнобарвний) лишай зумовлюють гриби Pityrosporum orbiculare [3, 8].

Незважаючи на достатньо великий арсенал протигрибкових засобів, які застосовуються в терапії епідермофітій, висівкоподібного лишаю, все ще нерідко спостерігаються різні рецидиви захворювань. Крім того, досить часто ці захворювання супроводжуються ускладненнями, викликаними вторинною бактеріальною інфекцією, яка потребує паралельного призначення хворим антибіотиків та сульфаніламідів [9]. Тому впровадження в клінічну дерматологічну практику нових протигрибкових препаратів, які мають високу фунгіцидну активність і одночасно діють на супутню бактеріальну мікрофлору, є актуальним і буде сприяти підвищенню ефективності лікування зазначених хвороб.

Одним із таких препаратів є гель "Еконазол", основною діючою речовиною якого є еконазолу нітрат 1-(2,4-дихлоро-β-[р-хлоробензил)окси]фенетил)імідазол нітрат (ТФС 42У-125-480-97) [2].

Гель "Еконазол" має фунгіцидну і бактеріальну дію. Він активний по відношенню до дермофітів, дріжджів, плісневих грибів, деяких грамнегативних бактерій. Фармакокінетичні особливості гелю полягають у тому, що при нанесенні на шкіру активна речовина практично не всмоктується в системний кровообіг, а концентрується в епідермісі і дермі. Механізм дії субстанції, що є похідною імідазолу, полягає у пригніченні біосинтезу ергостерону і зміні ліпідного складу мембрани грибів. Поряд з діючою речовиною допоміжні речовини також впливають на досягнення необхідного терапевтичного ефекту цього лікарського препарату [4-6, 10].

Метою проведення наших досліджень є удосконалення і обгрунтування складу препарату-генерика з субстанцією еконазолу нітрату, який би відповідав зарубіжним аналогам — гелям "Певарил" (Cilag, Швейцарія), "Еколін" (Jaka-80, Македонія), "Екодакс" (Unique, Индия), "Нізорал" (Janssen, Швейцарія), та розробка методів контролю його якості.

Після проведення біофармацевтичних досліджень, спрямованих на ретельне відпрацювання складу та технології гелю в умовах лабораторії загальної фармакології ДНЦЛЗ та лабораторії ВАТ "ХФЗ "Красная Звезда", нами був запропонований наступний склад препарату:

- еконазолу нітрату (на 100% речовини) — 1,0 г,
- допоміжних речовин (карбомеру, 15% розчину аміаку, гліцерину, спирту етилового 96%, масла вазелінового, твіну-80, ніпагіну, води очищеної) — до 100,0 г.

Карбомер (карбопол) — 934 (BF Goodrich, США) був використаний як гелеутворюючий компонент. Сьогодні він знаходить широке застосування у фармацевтичній технології багатьох препаратів як загущувач водних, спиртових, гліколевих та інших рідких середовищ. Стабільний гель отримували шляхом попереднього набрякання полімера та додавання порціями 15% розчину аміаку до водного розчину карбополу (до pH ~ 6,0). Твін-80 використовується як емульгатор гідрофобної фази (масла вазелінового) та водного середовища. Оскільки гель має високий вміст водної фази і може бути живильним середовищем для мікроорганізмів, використовувався консервант ніпагін. Спирт етиловий, гліцерин, масло вазелінове та вода у певному співвідношенні сприяють утворенню за-

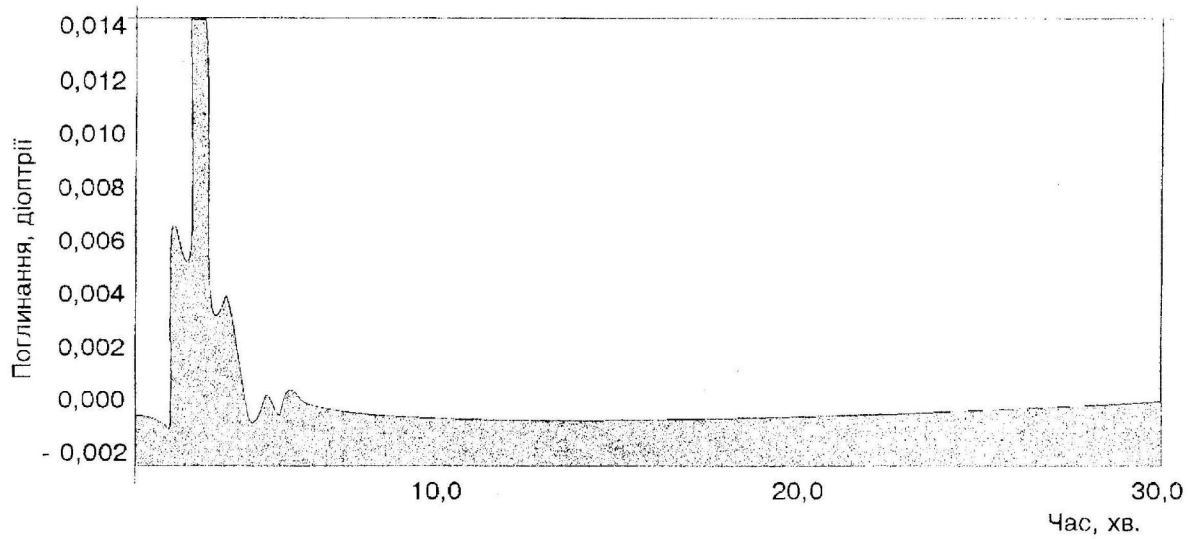

Рис. 1. Хроматограма розчину плацебо.

хисної плівки. Носій, в цілому, забезпечує концентрацію активної речовини тільки в епідермісі та дермі, не всмоктуючись у системний кровообіг.

Гель має білий або дещо жовтуватий відтінок зі слабким специфічним запахом, обумовленим твіном-80.

Для лікарського препарату відпрацьовані характерні методи контролю якості, які полягають у наступному:

— до препарату (біля 2 г) додають 2 краплі дифеніламіну — спостерігається синє забарвлення (якісна реакція на нітрати);

— тотожність етилового спирту визначається реакцією утворення етилового ефіру оцтової кислоти. Для цього до 2 г препарату додають 0,5 мл льодяної оцтової кислоти та 1 мл сірчаної. Нагрівають до кипіння. Виділяється етилацетат з характерним фруктовим запахом;

— для ідентифікації гліцерину використовується реакція утворення акролеїну. Для цього до 2 г препарату додають 1 г бісульфату калію і нагрівають. Відчувається запах акролеїну;

— висновок про гідрофільність основи робиться на підставі практично повного змішування її складових компонентів з водою;

— pH "Еконазолу 1%" визначається потенціометрично [4] і повинно знаходитись в межах від 5,5 до 7,5.

Препарат повинен бути однорідним. При розгляді неозброєним оком трьох з чотирьох проб гелю, які знаходяться на предметному склі, покритому іншим предметним склом, не повинні спостерігатися видимі окремі частки.

Мікробіологічна чистота гелю визначається за методикою, описаною в [3, 4]. Препарат у розведенні 1:10 повинен пригнічувати ріст таких тест-мікроорганізмів: Bacillus cereus ATCC 10702 (на середовищі №1), Candida albicans NCTC 885-653 (на середовищі №2), Staphylococcus aureus ATCC 65380-P (на середовищі №8) та бути неефективним по відношенню до Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027 (на середовищі №8) і E.escherichia coli ATCC 25922 (на середовищі №3).

Визначення загальної кількості бактерій та грибів у препаратів, а також наявності Staphylococcus aureus (враховуючи виражену антимікробну активність по відношенню до тест-штамів) проводилось за методом мембранної фільтрації, оскільки препарат у розведенні 1:10 у фосфатному буферному розчині не піддається фільтрації через

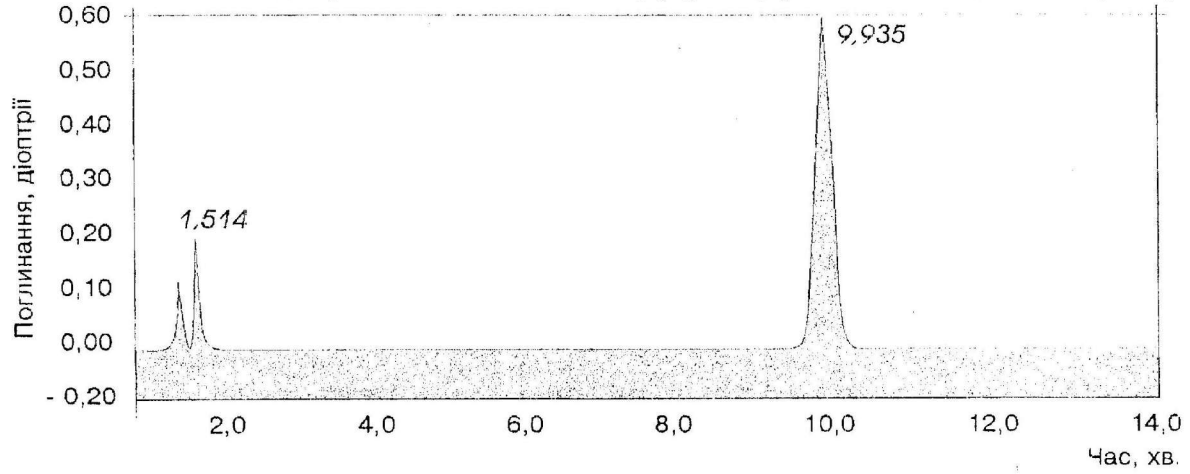

Рис. 2. Хроматограма тест розчину еконазолу нітрату і ніпагіну.

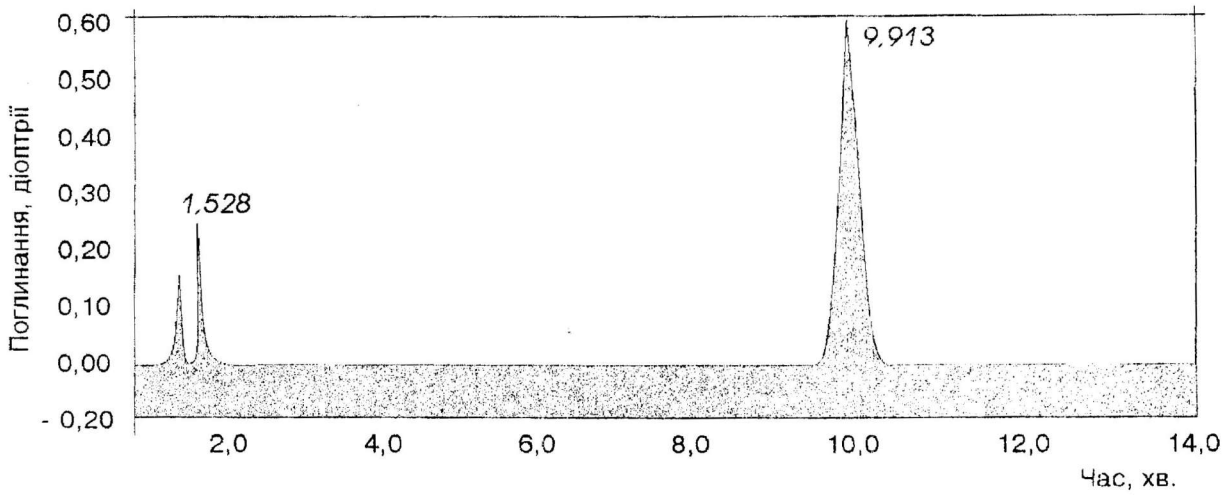

Рис. 3. Хроматограма стандартного розчину еконазолу нітрату і ніпагіну.

мембранні фільтри (концентрація твіну-80-2%). У зв'язку з цим при фільтрації використовувалось розведення препарату 1:100 (через одну мембрану проходить менше 10 мл препарату). За результатами досліджень встановлено, що гель "Еконазол 1%" стійкий до бактерій та грибів у процесі зберігання та відповідає вимогам ДФ України [3].

Визначення субстанції еконазолу та консерванту проводили методом ВЕРХ (6), де замість колонки Hypersi/ODS (4x50 мм) використовувалась колонка Symmetry C_{18} (3,9x150), що зумовлено необхідністю кількісного визначення ніпагіну.

Показники часу утримання піків еконазолу нітрату та ніпагіну на хроматограмах тест-розчину та стандарту розчину (СР), отримані при кількісному визначенні, співпадають з точністю до 2%, що відповідає умовам тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи".

Хроматограми розчину плацебо, тест-розчину та стандартного розчину еконазолу нітрату і ніпагіну наведені на рис. 1, 2, 3 відповідно. На хроматограмі розчину плацебо (рис. 1) видно, що допоміжні речовини не заважають визначенню еконазолу нітрату та ніпагіну.

Узагальнені результати з обгрунтування складу препарату та контролю його якості були використані при розробці фармакопейної статті (42У-9/37-1603-00) та технологічного регламенту.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження дозволили обгрунтувати склад гелю "Еконазол 1%", відпрацювати методи контролю його якості та визначити спектр антимікотичної активності.

Узагальнені результати були використані при розробці фармакопейної статті 42У-9/37-1603-00 та технологічного регламенту на лікарський препарат гель "Еконазол 1%".

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беняс Л. // Новости фармации и медицины. — 1991. — №6 (135). — С. 138-140.*
2. *ВФС 42У-125-480-97. "Эконазола нитрат".*
3. *Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. — М.: Медицина, 1989. — С. 193.*
4. *Державна фармакопея України. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.*
5. *Европейская фармакопея 1997 г. — С. 793.*
6. *Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1991. — Т. 2. — 701 с.*
7. *Фармакопея Британии 1998 г. — С. 520, 1657.*
8. *Mosse M., Alris M.P., Berceaux M. et al. // Pathol. Biol. — 1986. — Vol. 34, №5. — P. 684-687.*
9. *Thienpont.D., Cutsem.J., Vueten J.M. et al. // Arzneim. Forsh. — 1985. — Vol. 25, №2. — P. 224-230.*
10. *Thomas A.H. // J. Antimicrob. Chemother. — 1986. — Vol. 17, №3. — P. 269-279.*

УДК 615.454.1:615.282

ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И МЕТОДОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ГЕЛЯ "ЭКОНАЗОЛ 1%" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОЗОВ

А.М.Ткаченко, И.М.Перцев

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать состав геля "Эконазол 1%", отработать методы контроля качества и определить спектр его антимикотической активности.Обобщенные результаты использованы при разработке ФС и технологического регламента на препарат.

UDC 615.454.1:615.282

STRUCTURE SUBSTANTIATION AND QUALITY CONTROL METHODS OF "ECONAZOL 1%" GEL FOR MYCOSIS TREATMENT

A.M.Tkachenko, I.M.Pertsev

Our experimental researches have allowed proving structure of "Econazol 1%" gel to develop quality control methods and to determine spectrum its anti-mycotic activity. We have used generalized results at development of PA and technological order on the preparation.