

Обґрунтування вибору допоміжних речовин лікарської форми на основі тербінафіну гідрохлориду з бензалконієм хлоридом

Є.В.Гладух, І.О.Подстрелова, С.О.Поветкін, Е.В.Сорокіна

Національний фармацевтичний університет
Харків, Україна

Вивчені фізико-хімічні властивості водно-спиртових розчинів загусників, які найчастіше використовуються в складі лікарських препаратів для надання ефекту пролонгації. На підставі вивчення вивільнення тербінафіну гідрохлориду вибраний в якості загусника полівінілпіролідон у концентрації 1%, який показав найкращі результати по затримці виходу субстанції з водно-спиртових розчинів.

Ключові слова: тербінафіну гідрохлорид, загусники, ефект пролонгації.

ВСТУП

Лікарські препарати для профілактики та лікування грибкових захворювань шкіри використовують в різних лікарських формах — мазі, креми, спреї. Остання група більш ефективна, але малочисленна. У даний час найбільш ефективними протигрибковими засобами для зовнішнього застосування є препарати групи азолів (біфоназол, клотримазол, еконазол, кетоконазол та ін.) і групи аліламінів (нафтифін, тербінафін) [5, 6]. Препарати тербінафіну у вигляді 1% крему або спрею (Ламізил, «Novartis»; Екзифін, «Dr. Reddy's Laboratories») володіють широким спектром протигрибової активності, проявляючи переважну фунгіцидну дію на більшість мікроорганізмів-збудників дерматомікозів [1, 5-7]. Головними недоліками монопрепаратів тербінафіну є відсутність широкого спектра протимікробної дії, яка необхідна при змішаних мікст-інфекціях, незадовільний підбір допоміжних речовин, що не забезпечує достатнього вивільнення діючої речовини і від-

сутність пролонгованого ефекту.

Вирішення цих питань можливе за рахунок розробки комплексного лікарського препарату у формі спрею на основі тербінафіну гідрохлориду в поєднанні з антисептиками. Збільшення тривалості терапевтичного ефекту діючих речовин при одній інстиляції можна досягнути шляхом додавання в лікарську форму загусників. Досліджень в даному напрямку до теперішнього часу не проводилося.

Метою роботи було вивчення фізико-хімічних показників водних та водно-спиртових розчинів загусників для обґрунтування їх введення до складу спрею з тербінафіну гідрохлоридом та бензалконію хлоридом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як критерій для оптимізації складу нами вибраний ефект пролонгації, що забезпечує найбільшу тривалість контакту розчину зі шкірними покривами. Це призводить до подовження фармакологічного ефекту.

Як загусники досліджувалися водно-спиртові розчини полівінілпіролідону (ПВП) 1-5%, полівінілового спирту (ПВС) 1-6%, гідроксиполіцелюлози (ГЕЦ) 0,025-1%, пласдону S-630 1-10%, поліетиленоксиду-400 (ПЕО-400) 0,5-10%. Вибір загусників здійснювався за наступними критеріями: в'язкість, значення рН, умови розчинності. Густина та в'язкість розчинів визначали згідно з вимогами ДФУ [2-4]. В'язкість визначали методом капілярної віскозиметрії. Визначення в'язкості проводили, використовуючи підходящий капілярний віскозиметр ВПЖ-2 або ВПЖ-4, при температурі $20 \pm 0,1^\circ\text{C}$. Густина визначали за допомогою пікнометра.

Для підтвердження пролонгуючої дії загусників проводили діаліз за методикою Крув-

чинського. Кількісний вміст тербінафіну гідрохлориду в діалізатах визначали методом рідинної хроматографії згідно з вимогами ДФУ [2-4].

Дослідження проводили на рідинному хроматографі Waters Alliance 2690 з УФ-детектором UV 486.

Випробовуваний розчин. 2,5 мл спрею поміщують у мірну колбу місткістю 250 мл, розчиняють у 200 мл води Р, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують. Після цього 5 мл розчину поміщують у мірну колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. Близько 0,025 г (точна наважка) фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ ДФУ) тербінафіну гідрохлориду поміщують у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 70 мл метанолу Р, доводять об'єм розчину метанолом Р до позначки і перемішують. Потім 2 мл розчину поміщують у мірну

колбу місткістю 50 мл, доводять об'єм розчину рухомою фазою до позначки і перемішують.

Розчини використовують свіжоприготовленими

Буферний розчин. 1,36 г калію дигідрофосфату Р поміщують у мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 700 мл води Р, доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують.

Термін придатності розчину – 1 доба.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов:

- колонка Nucleosil 100-5 C8 розміром 120x2,0 мм з розміром часток сорбенту 5 мкм або аналогічна, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи»;

- рухома фаза: буферний розчин – ацетонітрил Р (40:60), дегазована будь-яким зручним способом;

ТАБЛИЦЯ 1

Фізичні та фізико-хімічні показники водно-спиртових розчинів загусників

Загусник	Концентрація, %	Густина, г/см ³	Кінематична в'язкість, сСт	Динамічна в'язкість, сПз	Умови розчинення
ПВП	1	1,005	1,72	1,73	Легко розчиняється
	3	1,039	4,99	5,18	
	5	1,074	25,37	27,23	
ПВС	1	0,999	2,19	2,19	Розчиняється після набухання
	2	1,001	4,53	4,53	
	3	1,003	7,92	7,94	
	4	1,005	13,10	13,16	
	5	1,008	24,96	25,16	
	6	1,010	47,73	48,21	
ГЕЦ	0,025	0,996	1,59	1,58	Розчиняється після набухання та нагрівання
	0,05	0,996	1,96	1,95	
	0,1	0,997	3,35	3,34	
	0,2	1,006	9,590	9,650	
	0,5	1,006	186,46	187,58	
	1	-	-*	-	
Плаздон	1	0,997	1,49	1,49	Розчиняється при перемішуванні
	3	1,000	1,75	1,75	
	5	1,002	2,24	2,24	
	7	1,008	2,83	2,85	
	10	1,017	4,79	4,87	
ПЕО	0,5	0,995	1,40	1,40	Легко розчиняється
	1	0,996	1,45	1,45	
	2	0,997	1,60	1,60	
	3	0,998	1,76	1,76	
	5	1,002	2,19	2,20	
	7	1,008	2,71	2,73	
	10	1,010	3,28	3,31	

Примітки: * – показники не вимірювали, зважаючи на високу в'язкість, яку має гелеподібна маса, що утворилася.

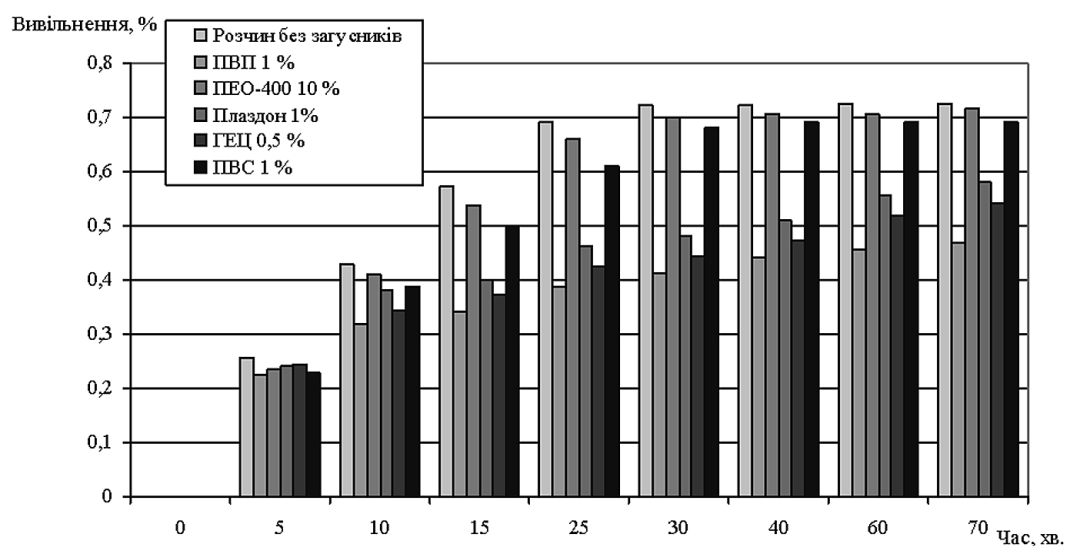


Рис. 1. Вплив загусників на вивільнення тербінафіну гідрохлориду.

- швидкість рухомої фази 0,2 мл/хв.;
- температура колонки – 40°C;
- детектування за довжини хвилі 220 нм.

Хроматографують по 50 мкл випробовуваного розчину і розчину порівняння, одержуючи не менше 5 хроматограм для кожного розчину.

Вміст тербінафіну гідрохлориду (X) в 1 мл препарату або в одному супозиторії (у г) розраховують за формулою:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 2 \times 50 \times 250 \times P}{S_0 \times 100 \times 50 \times 5 \times 2,5 \times 100} = \frac{S_1 \times m_0 \times P}{S_0 \times 250}, \text{ де}$$

S_1 – середнє значення площ піків тербінафіну гідрохлориду, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 – середнє значення площ піків тербінафіну гідрохлориду, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ ДФУ тербінафіну гідрохлориду, г;

P – вміст основної речовини в ФСЗ ДФУ тербінафіну гідрохлориду, %.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються такі умови:

- ефективність хроматографічної колонки, розрахована за піком тербінафіну гідрохлориду, має бути не менше 2000 теоретичних тарілок;

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піку тербінафіну гідрохлориду, має бути не більше 2%;

- коефіцієнт симетрії піку, розрахований за піком тербінафіну гідрохлориду, має бути не менше 0,8 та не більше 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фізичні і фізико-хімічні характеристики загусників представлені в табл. 1.

Дані вивчення в'язкості водно-спиртових розчинів довели найбільш суттєвий вплив гідроксиетилцелюлози, кінематична в'язкість 0,5% розчину якої має значення 186,46 сСт. Це майже в 100 разів перевищує цей показник для всіх інших загусників. При незначних концентраціях загусників у розчинах високомолекулярні сполуки (ПВП, ПВС, плаздон та ПЕО-400) показали приблизно рівні значення кінематичної та динамічної в'язкості, що не дозволяє рекомендувати жодну допоміжну речовину в якості пролонгатору для розробки спрею. Більш високі концентрації загусників використовувати не бажано, оскільки при високих значеннях в'язкості існує небезпека нерівномірної видачі препарату через форсунку розпилювача спрею.

Для вивчення здатності пролонгувати терапевтичну дію тербінафіну гідрохлориду проведено дослідження вивільнення діючої речовини з водно-спиртових розчинів з різними загусниками методом рівновісного діалізу через напівпроникну мембрану, дані наведені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, діаліз водно-спиртового розчину без загусників йде протягом 25-40 хв. При цьому видно лінійну залежність між концентрацією і часом вивільнення тербінафіну гідрохлориду. Додавання загусників уповільнює швидкість виділення лікарської речовини

в діалізат через мембрану. Досягнення концентрації активної фармакологічної субстанції в діалізаті, відповідно рівню препарату, спостерігається через 30 хв. (для ПЕО-400 та ПВС), і протягом 70 хв. не спостерігається достатнього вивільнення при використанні ПВП, ГЕЦ та плазодону. Найкращі пролонгуючі властивості серед загусників, що досліджувались, показав полівінілпіролідон у концентрації 1%, який і був нами вибраний для подальших досліджень при розробці складу спрею.

ВИСНОВКИ

1. Вивчені фізико-хімічні властивості водно-спиртових розчинів загусників, які найчастіше використовуються в складах лікарських препаратів для надання ефекту пролонгації.

2. На підставі вивчення вивільнення тербінафіну гідрохлориду вибраний в якості загусника полівінілпіролідон у концентрації 1% для розробки спрею показав найкращі результати із затримки виходу субстанції з водно-спиртових розчинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баткаев П.А., Корсунская И.М., Шапаренко М.В., Урпин М.В. Микозы стоп и онихомикозы — опыт лечения ламизилом (тербинафином) // Вестник дерматологии и венерологии. — 2000. — №3. — С.71-72.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001 — Доповнення 1. — 2004. — 520 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — 2008. — 620 с.
5. Проценко Т.В., Кравец Е.В. Опыт применения ламизила в комплексной терапии микроспории у детей // Дерматол. та венерол. — 2002. — №3 (17). — С.24-25.
6. Evans E. The dinical efficacy of terbinafine in the treatment of fungal infections of the skin // Rev. Contemp Pharmacother. — 1997. — №8. — P.325-341.
7. Ryder N.I., Favre B. Antifungab actioity ana mechanigm of action of terbinafine // Kev. Cont. Pharmacother. — 1997. — №8. — P.275-288.

Е.В.Гладух, И.А.Подстрелова, С.А.Поветкин, Э.В.Сорокина. Обоснование выбора вспомогательных веществ лекарственной формы на основе тербинафина гидрохлорида с бензалконием хлоридом. Харьков, Украина.

Ключевые слова: тербинафина гидрохлорид, загустители, эффект пролонгации.

Изучены физико-химические свойства водно-спиртовых растворов загустителей, которые чаще всего используются в составах лекарственных средств в качестве пролонгаторов. На основе изучения высвобождения тербинафина гидрохлорида выбран в качестве загустителя поливинилпирролидон в концентрации 1%, который показал наилучшие результаты по задержке выхода субстанции из водно-спиртовых растворов.

Ye. V. Gladukh, I. O. Podstrelova, S. O. Povetkin, E. V. Sorokina. An argumentation of a choice of auxiliary substances of the medicinal form based on terbinafine hydrochloride with benzalkonium chloride. Kharkiv, Ukraine.

Key words: terbinafine hydrochloride, thickeners, prolongation effect.

Physical and chemical properties of aqueous-alcoholic solutions of thickeners, which are used as components of drugs for getting prolongation effect more often, have been studied. Based on studies of terbinafine hydrochloride releases, 1% polyvinylpyrrolidone, which has shown the best results on a delay of an exit of a substance from aqueous-alcoholic solutions, has been chosen as a thickener.

Надійшла до редакції 1.04.2009 р.