

Біофармацевтичні дослідження гелю біфоназолу

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

Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології та ароматології, Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів, Львівський державний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра технології ліків та біофармації
Харків, Львів, Україна

Наведені результати дослідження вивільнення біфоназолу із гелевої та емульсійної основи. Показано, що з гелевої основи відбувається більш повне вивільнення біфоназолу у порівнянні з емульсійною основою референтного препарату. Визначено, що введення до складу основи дисетилсульфоксиду в концентрації 2% сприяє більш повному вивільненню біфоназолу. Встановлено доцільність використання гелевої основи, що містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники (пропіленгліколь, ПЕО-400, гліцерин та етанол), для розробки складу антимікотичного гелю з біфоназолом.

Ключові слова: біофармація, антимікотичні препарати, біфоназол.

ВСТУП

Актуальність пошуку нових антимікотичних субстанцій, розробка та удосконалення технології антимікотичних препаратів обумовлена широким розповсюдженням мікозів серед населення різних вікових груп, тривалим та часто хронічним перебігом захворювання, певною стійкістю навіть до найсучасніших методів лікування [1].

Одними з найбільш ефективних протигрибкових засобів для зовнішнього застосування є препарати групи азолів (клотримазол, кетоназол, біфоназол та ін.). Для них характерна висока активність по відношенню до дерматофітів, пліснявих та дріжджеподібних грибів, достатньо високий рівень проникнення в роговий шар епідермісу, відносно низька токсичність, відсутність резистентності [1, 2].

Для місцевого лікування мікозів викорис-

товуються лікарські засоби переважно у формі кремів, мазей та розчинів [2]. Менш розповсюдженими є гелі, що пов'язано насамперед з гідрофобними властивостями більшості антимікотичних субстанцій. Як відомо, гелеві основи мають цілий ряд переваг у порівнянні з іншими МЛФ. Вони більш повно і рівномірно вивільняють лікарські речовини, завдяки утворенню плівки сприяють досягненню пролонгованої дії, гігієнічні, легко наносяться, розподіляються по поверхні слизових і шкіри, їх застосування сприяє нормалізації стану шкіри за рахунок зволожуючого, ліфтингового й охолоджуючого ефектів, не проявляють токсичної дії. Однак використання гідрогелевих основ обмежує можливість створення препаратів у формі гелів з лікарськими речовинами гідрофобного характеру.

У зв'язку з вищезазначеним актуальним є створення лікарських засобів протигрибкової дії з похідними імідазолу у формі гелів на основі похідних поліакрилової кислоти та гідрофільних неводних розчинників для лікування грибкових уражень шкіри та нігтів.

Метою дослідження було визначити динаміку вивільнення біфоназолу з гелевої та емульсійної основи препарату порівняння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Динаміку вивільнення лікарських субстанцій із розробленої на кафедрі косметології й ароматології НФаУ гелевої основи, яка містить карбомер 980 та гідрофільні неводні розчинники — етанол, гліцерин, пропіленгліколь, ПЕО-400, у порівнянні з референтним препаратом на емульсійній основі визначали методом діалізу через напівпроникну мембрану в фосфатний буферний розчин з рН 5,5 [3, 4, 5, 6]. Як референтний препарат використовували крем «Біфунал» (Actavis-Балканфарма, Болгарія),

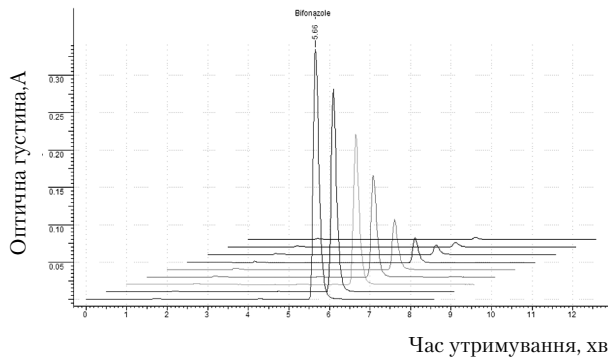


Рис. 1. Хроматограми розчинів біфоназолу (перевірка лінійності).

виготовлений на емульсійній основі. Дослідження проводили при температурі $34 \pm 1^\circ\text{C}$, для чого зразки витримували в термостаті ТС-80М-2. Маса наважки становила 2,0 г, об'єм діалізної рідини — 50,0 мл. Відбір проб проводили через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 22 та 24 години в об'ємі 1 мл діалізату.

Для кількісного визначення біфоназолу в лікарських формах використовуються сучасні фізико-хімічні методи: спектрофотометрія, спектрофлуориметрія, тонкошарова хроматографія та вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [7-11]. Як найбільш універсальний, для визначення біфоназолу в діалізатах було використано метод ВЕРХ.

Визначення проводили на хроматографі Varian ProStar. Для аналізу використовували хроматографічну колонку з нержавіючої сталі Luna 3μ C18 (2) 100A, довжиною 150 мм та внутрішнім діаметром 4,6 мм. Колонку термостатували при температурі $+30^\circ\text{C}$. Детектування проводили за довжини хвилі 220 нм. Рухома фаза: ацетонітрил — метанол — вода — 0,35 М дигідрофосфат калію (50:26:21:3). Швидкість

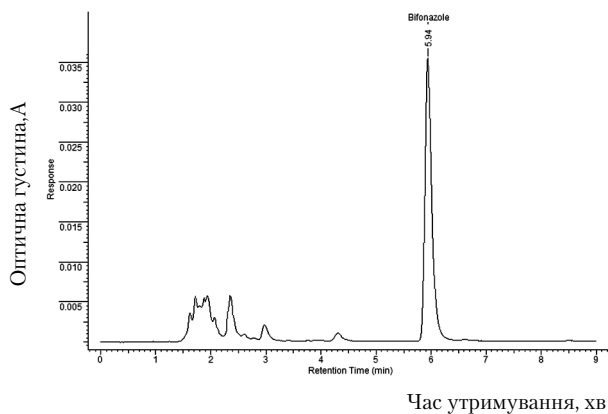


Рис. 3. Типова хроматограма діалізату біфоназолу.

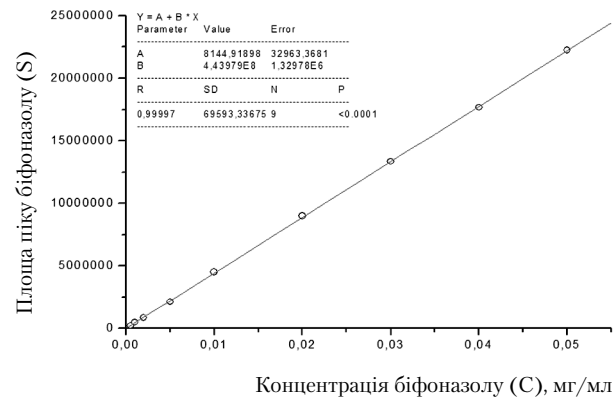


Рис. 2. Залежність площ піків від концентрації біфоназолу в розчині.

подання рухомої фази — 1 мл/хв. Час утримання біфоназолу становив близько 5,7 хв.

Перевірку лінійності залежності площ піків від концентрації біфоназолу в розчині проводили методом найменших квадратів. Лінійність перевіряли в діапазоні концентрацій 0,5-50 мкг/мл. Хроматограми розчинів біфоназолу для перевірки лінійності наведені на рис. 1.

Графік залежності площ піків від концентрації біфоназолу та статистичні дані з розрахунку лінійності наведені на рис. 2. Коефіцієнт кореляції r становить 0,99997. Рівняння регресії для розрахунку концентрації біфоназолу у діалізаті $S=443979000C+8145$.

Типова хроматограма діалізату біфоназолу наведена на рис. 3.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення динаміки вивільнення біфоназолу з гелевої та емульсійної ос-

ТАБЛИЦЯ 1
Динаміка вивільнення біфоназолу в залежності від часу

Час відбору діалізату, год.	Ступінь вивільнення біфоназолу з лікарської форми, %	
	Випробовуваний препарат	Препарат порівняння
1	5,0494±0,1340	4,3469±0,1224
2	9,6177±0,1256	8,1582±0,1314
4	21,3569±0,2003	19,8494±0,1526
6	31,1527±0,1468	26,4525±0,1721
8	36,0255±0,136	32,0560±0,1362
12	43,1262±0,2108	38,0014±0,1347
22	49,1412±0,1428	44,6032±0,1453
24	49,7330±0,1537	44,2189±0,1523

ТАБЛИЦЯ 2
Вплив ДМСО на вивільнення біфоназолу
з гелевої основи

Час відбору діалізату, год.	Ступінь вивільнення біфоназолу залежно від вмісту ДМСО, %		
	1% ДМСО	2% ДМСО	3% ДМСО
1	8,73±0,14	8,97±0,14	9,08±0,10
2	17,55±0,13	20,46±0,13	21,06±0,14
4	33,12±0,11	36,48±0,15	38,51±0,13
6	43,24±0,12	47,39±0,16	49,46±0,19
8	49,48±0,61	55,97±0,15	57,09±0,11
12	57,53±0,18	63,24±0,18	65,08±0,16
22	62,64±0,13	71,45±0,19	73,12±0,19
24	64,57±0,16	72,33±0,16	74,26±0,16

нов препарату порівняння «Біфунал» (Actavis-Балканфарма, Болгарія) наведені в табл. 1.

Результати дослідження, наведені в табл. 1, демонструють, що кількість вивільненого в діалізу рідину біфоназолу не перевищує 50%. Тому з огляду на літературні посилання про вплив на ступінь вивільнення лікарських речовин до складу розробленого гелю вводили диметилсульфоксид (ДМСО) у концентрації 1%, 2% та 3% [3, 5].

Відомо, що ДМСО як пенетрант взаємодіє з ліпідами поверхневого кератинізованого шару шкіри (епідермісу), сприяє розрихленню корнеоцитів та збільшенню текучості ліпідів, за рахунок чого досягається висока концентрація лікарської речовини в зоні ураження і його оптимальне вивільнення з основи препарату [3, 5, 6].

Як свідчать результати, наведені в табл. 2, введення ДМСО до гелевої основи сприяє більш повному вивільненню біфоназолу.

Оптимальною концентрацією є 2%, так як підвищення вмісту ДМСО до 3% не призводить до значного збільшення концентрації лікарських речовин в діалізаті.

Наведена на рис. 4 динаміка вивільнення біфоназолу з гелевої основи та основи з ДМСО у порівнянні з кремовою основою референтного препарату — крему «Біфунал» (Actavis-Балканфарма, Болгарія) — показує що найбільш динамічне вивільнення спостерігається протягом перших 8 год. експерименту, після чого спостерігається уповільнення вивільнення біфоназолу.

Проведений аналіз підтверджує доцільність обрання гелевої основи, яка містить карбомер 980, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та ПЕО-400, для розробки складу антимікотичного гелю з біфоназолом.

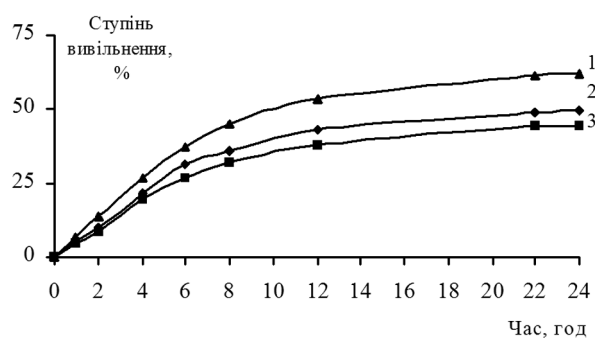


Рис. 4. Кінетика вивільнення біфоназолу з гелевої основи (2), гелевої основи з 2% ДМСО (1) і препарату порівняння — крему «Біфунал» (3).

ВИСНОВКИ

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

Встановлено, що з гелевої основи відбувається більш повне вивільнення біфоназолу в порівнянні з емульсійною основою референтного препарату. Визначено, що введення до складу основи диметилсульфоксиду в концентрації 2% сприяє більш повній дифузії біфоназолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айзятупов Р.Ф. Клиническая дерматология (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Р.Ф.Айзятупов. — Донецк: Донеччина, 2002. — 432 с.
2. Компендиум 2008 — Лекарственные препараты справ / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2120 с.
3. Давтян Л.Л. Науково-практичне обґрунтування технології м'яких лікарських форм для стоматології: Дис. ... д.фармац.н.: 15.00.01/ Л.Л.Давтян. — К., 2006. — 396 с.
4. Пат. на корисну модель №2309738, України, МПК 2009 А 61К 8/00. Гелева основа для лікарських та косметичних засобів / Н.П.Половко, О.Г.Башура, А.А.Яремчук; заявл. 12.11.2009; опубл. 26.04.2010; Бюл. №8.
5. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2 т. / Под ред. И.М.Перцева и И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во УкрФА. — 1999. — Т.1. — 464 с.
6. Дмитриевский Д.И. Создание комбинированных лекарственных форм с заданными фармакотерапевтическими свойствами на основе водорастворимых полимеров: дис. ... д.фармац.н.: 15.00.01 / Д.И.Дмитриевский — Х., 1985. — 400 с.
7. Abdel-Moety E. M. Spectrophotometric determination of bifonazole in presence of its photodegradation products / E.M.Abdel-Moety, K.O.Kelani, A.M.Abou-

- Al-Alamein // Bollettino Chimico Farmaceutico. — 2002. — Vol. 141. — №4. — P. 267-273.
8. Determination of bifonazole using HPLC in pharmacokinetic studies / I.B.Kadenatsi, I.V.Agapitova, L.V.Shustova [et al.] // Antibiot. Khimioter. — 1996. — Vol. 41. — №5. — P. 19-24.
 9. El-Saharty Y.S. Simultaneous determination of terbinafine HCL and bifonazole acetone by UV derivative spectrophotometry and spectrodensitometry / Y.S.El-Saharty, N.Y.Hassan, F.H.Metwally // J. Pharm. Biomed. Anal. — 2002. — Vol. 28. — №4. — P. 569-580.
 10. HPLC analysis of imidazole antimycotic drugs in pharmaceutical formulations / A.M.Di Pietra, V.Cavirini, V.Andrisano, R.Gatti // J. Pharm. Biomed. Anal. — 1992. — Vol. 36. — №10. — P. 873-879.
 11. Khashaba P.Y. Analysis of some antifungal drugs by spectrophotometric and spectrofluorimetric methods in different pharmaceutical dosage forms / P.Y.Khashaba, S.R.El-Shabouri, K.M.Emara [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. — 2000. — Vol. 22. — №2. — P. 363-376.

Н.П.Половко, В.И.Гусаров, С.Н.Губарь, С.Н.Коваленко, О.Е.Струс. Биофармацевтические исследования геля бифоназола. Харьков, Львов, Украина.

Ключевые слова: биофармация, антимикотические препараты, бифоназол.

Представлены результаты исследования высвобождения бифоназола из гелевой и эмульсионной основ. Установлено, что более полное высво-

бождение лекарственной субстанции происходит из гелевой основы в сравнении с эмульсионной основой референтного препарата. Показано, что введение в состав гелевой основы диметилсульфоксида в концентрации 2% способствует более полному высвобождению бифоназола. Определена целесообразность использования гелевой основы, которая содержит карбомер и гидрофильные неводные растворители (пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин и этанол), при разработке состава антимикотического геля с бифоназолом.

N.P.Polovko, V.I.Gusarov, S.N.Gubar, S.N.Kovalienko, O.Ye.Strus. Biopharmaceutical researches of gel of Bifonazol. Kharkiv, Lviv, Ukraine.

Key words: biofarmaciya, antimikotic preparations, bifonazol.

The results of research of freeing of bifonazol are Resulted from gel and emulsive basis. It is set that more complete freeing of medicinal substance takes place from gel basis. It is rotined that introduction in the complement of gel basis of dimetilsulfocsid in a concentration 2% instrumental in more complete freeing of bifonazol. Expedience of the use of gel basis which consists of carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents is certain: propilenglikol, PEO-400, glycerin and ethanol in development of composition of antimikotic gel with bifonazol.

Надійшла до редакції 24.09.2011 р.