

Н.П. Половко

**ДО ПИТАННЯ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ГЕЛЯ З МІКОНАЗОЛОМ**  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків**Ключові слова:** міконазол, гель, якісний та кількісний аналіз.**Ключевые слова:** миконазол, гель, качественный и количественный анализ**Key words:** miconazolium, gel, qualitative and quantitative analysis.

Проведено дослідження фізико – хімічних властивостей лікарської форми. Запропоновані методики якісного та кількісного аналізу препарату. Для кількісного визначення міконазолу запропоновано спектро-фотометричний метод. Отримані результати дослідження фізико-хімічних властивостей та запропоновані методики якісного та кількісного аналізу використані при розробці проекту АНД на лікарський препарат “Гель міконазол”.

Проведены исследования физико-химических свойств лекарственной формы. Предложены методики качественного и количественного анализа препарата. Для количественного определения миконазола предложен спектрофотометрический метод. Полученные результаты исследования физико-химических свойств и предложенные методики качественного и количественного анализа использованы при разработке проекта АНД на лекарственный препарат “Гель миконазол”.

Researches physics and chemical properties of the drug form with use of tool methods of the analysis are lead. Techniques of the qualitative and quantitative analysis of a preparation are offered. For quantitative definition miconazola it is offered a method of spectrophotometry. The received results of research of physical and chemical properties and the offered techniques of the qualitative and quantitative analysis have been used by development of the project of the AND on a drug “Gel miconazolium”.

**В**наш час, особливо з ростом захворювань, що супроводжуються імунodefіцитним станом спостерігається розповсюдження патологій шкіри, викликаних патогенними та умовно-патогенними грибами [3-5]. Це обумовлює необхідність досліджень в галузі розробки та впровадження в виробництво антимікотичних препаратів в формі мазей, гелів та кремів. В якості протигрибкової субстанції нами вибрано міконазола нітрат - препарат із групи азолів, синтетичний похідний імідазолу.

Як й інші препарати групи азолів, міконазол інгібує біосинтез ергостерину, змінює ліпідний склад мембрани, що забезпечує фунгістатичний ефект. Крім того, міконазол володіє фунгіцидною дією [2,3].

Спектр дії міконазола широкий і включає *Candida* spp., *Malassezia* spp., дерматофіти (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дріжджові й дріжджеподібні гриби (*Candida albicans* й ін.), а також інші патогенні гриби (*Malassezia furfur*, *Aspergillus niger*, *Penicillium crustaceum*), а також деякі грам-позитивні бактерії (стафілококи, стрептококи), менш ефективний у відношенні грам-негативних бактерій (кишкової палички, синегнійної палички й протей) [3,6]. Міконазола нітрат застосовується в лікуванні кандидоза шкіри, дерматофітій, у тому числі ускладнених вторинною бактеріальною інфекцією, різнобарвного лишая, еритразми, а також кандидоза слизових оболонок: порожнини рота, піхви [2-6].

Лікарські форми міконазолу, зареєстровані в Росії та Україні: «Дактарин» - спрей-пудра 2% («Janssen-Cilag», Бельгія), «Гінезол-7»- супозиторії вагінальні 100мг («Sagmel», США), «Мікозолон» крем 2%, комбінований препарат («Gedeon Richter», Угорщина), «Кліон-Д 100» таблетки вагінальні 100 мг («Gedeon Richter», Угорщина), «Нео-пенотран» супозиторії вагінальні 100мг («Shering», Німеччина-Туреччина), Міконазол-Дарниця» крем 2% (ЗАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”, Україна), “Міконазол” Гексал, крем 2%, (Hexal AG, Німеччина) [2,6].

Як свідчить аналіз ринку препарати з міконазолом для зовнішнього застосування випускаються в формі крему. Нами було розроблено склад лікарського препарату з міконазолом у формі гелю. Важливим етапом впровадження нового лікарського препарату є розробка нормативної документації.

**МЕТОЮ** нашої **РОБОТИ** був вибір методів ідентифікації й кількісне визначення лікарської субстанції міконазол в експериментальних зразках гелю та визначення їх фізико-хімічних властивостей з метою розробки проекту АНД на даний препарат.

Об'єктами нашого дослідження стали 5 серій напрацьованих зразків.

Критерії стандартизації для розробленого препарату визначаються ДФУ 1 вид. у статті “М’які лікарські засоби для місцевого застосування” [1]. М’які лікарські засоби контролюються за такими показниками: опис, ідентифікація, вміст контейнера, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ**

Для якісного та кількісного визначення міконазолу використовували спектрофотометричний метод. Для ідентифікації етилового спирту та гліцерину використовували якісні реакції.

За зовнішнім виглядом гель білого або білого з жовтуватим відтінком кольору однорідний за консистенцією. Допускається наявність пухирців повітря.

**Ідентифікація**

Визначення міконазола нітрату проводили спектрофотометричним методом. Ультрафіолетовий спектр випробуваного розчину, приготовленого для кількісного визначення, в області від 250 нм до 320 нм має максимуми при довжинах хвиль (264±2) нм, (272±2) нм й (280±2) нм.

Вміст етилового спирту визначали за наступною методикою: 5 г препарату розчиняли в 15 мл води, додавали 5 мл розчину натрію гідроксиду, 2 мл 0,1 М розчину йоду,



спостерігали появу характерного запаху йодоформу, що свідчить про наявність етилового спирту.

**Якісна реакція на гліцерин.** 1 г препарату поміщали в фарфорову чашку, додавали 2,5 г кислоти борної, перемішували скляною паличкою, нагрівали на полум'ї пальника. З'являється слабкий запах акролеїну, що свідчить про наявність гліцерину.

**Кількісне визначення** міконазола проводили спектрофотометричним методом. Близько 2,0 г (з точністю 0,0001 г) препарату поміщали в діляльну воронку місткістю 250 мл, додавали 20 мл 1 М кислоти хлористоводневої, ретельно перемішували й екстрагували 40 мл хлороформу. Після повного розділення шарів хлороформний витяг фільтрували через паперовий фільтр, на який поміщали 5,0 г натрію сульфату безводного, у мірну колбу місткістю 100 мл. Екстракцію повторювали 40 мл хлороформу, фільтруючи витяг через той же фільтр у ту ж мірну колбу. Фільтр із натрієм сульфатом промивали 5 мл хлороформу, доводили об'єм розчину хлороформом до мітки й перемішували.

У дві конічні колби місткістю 250 мл поміщали: в одну - 50 мл отриманого розчину, у другу - 50 мл розчину робочого стандартного зразка (РСЗ) і відганяли хлороформ на водяній бані при температурі  $(70 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ . Отримані залишки розчиняли в 50 мл спирту метилового й фільтрували розчини через паперовий фільтр, відкидаючи перші порції фільтратів.

Вимірювали оптичну густину отриманих розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 280 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як розчин порівняння спирт метиловий.

Вміст міконазола нітрату (X) у препараті у відсотках

обчислювали за формулою:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50 \cdot W \cdot 100}{D_0 \cdot m \cdot 50 \cdot 100} = \frac{D \cdot m_0 \cdot W}{D_0 \cdot m}$$

де:

D - оптична густина випробуваного розчину;

$D_0$  - оптична густина розчину РСЗ міконазола нітрату;

m - маса наважки препарату, у грамах;

$m_0$  - маса наважки РСЗ міконазола нітрату, у грамах;

W - вміст міконазола нітрату в РСЗ, %.

Вміст  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HNO}_3$  (міконазола нітрату) у препараті повинен бути від 1,80% до 2,20%.

### ВИСНОВКИ

Запропоновано методики ідентифікації міконазолу, етилового спирту та гліцерину. Для кількісного визначення препарату апробовано спектрофотометричний метод.

На підставі отриманих даних і запропонованих методик розроблено проект АНД на лікарський препарат "Міконазол" у формі гелю.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид.- Харків: ПІРЕГ, 2001. 556 с.
2. Компендиум 1999/2000 - Лекарственные препараты/ Под редакцией В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Марион, 2000.- 1456 с.
3. Кулага В.В., Романенко И.М. Лечение заболеваний кожи. - К.: Здоров'я.-1988.-300 с.
4. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей.-2-е изд.-СПб: Питер, 2000.- 288 с.
5. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. М.: СМД, 1999.-317 с.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2006 г. 1632 с.

**Відомості про автора:** Половко Наталя Петрівна кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри косметології і аромології НФаУ

**Адреса для листування:** 61146, м. Харків, вул. Блюхера 4, Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології і аромології, тел. 67-87-75 e-mail: cosmetology@ukrfa.kharkov.ua