

УДК 615.28:615.454.1

Н.П. Половко, В.І. Гусаров, С.М. Губарь, С.М. Коваленко, Т.М. Ковальова  
Національний фармацевтичний університет

## БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕЛЮ КЛОТРИМАЗОЛУ

*Наведені результати дослідження вивільнення клотримазолу із гелевої та емульсійної основи. Визначено, що більш повне вивільнення лікарської речовини відбувається з гелевої основи. Встановлено доцільність використання гелевої основи, що містить карбомер та гідрофільні неводні розчинники: пропіленгліколь, ПЕО-400, гліцерин та етанол для розробки складу антимікотичного гелю з клотримазолом.*

**Ключові слова:** біофармація; антимікотичні препарати; клотримазол

### ВСТУП

Суттєве зростання рівня грибкових патологій пов'язане зі зниженням імунітету населення, зростанням числа онкологічних та ендокринних захворювань, наркоманії, захворювань крові. Поширенню мікозів також сприяє прийом антибіотиків, цитостатиків, кортикостероїдних препаратів, пероральних контрацептивів, розвиток трансплантатної хірургії [4].

Широке розповсюдження мікозів, тривалий та часто хронічний перебіг захворювання, певна стійкість навіть до найсучасніших методів лікування обумовлюють актуальність пошуку нових антимікотичних субстанцій, розробки та удосконалення технології антимікотичних препаратів.

Найбільш ефективними протигрибковими засобами для зовнішнього застосування є препарати групи азолів (клотримазол, кетоконазол, біфоназол та ін.). Для них характерна висока активність по відношенню до дерматофітів, пліснявих та дріжджоподібних грибів, достатньо високий рівень проникнення у роговий шар епідермісу, відносно низька токсичність, відсутність резистентності [2, 4].

Для місцевого лікування мікозів переважно використовуються лікарські засоби у формі кремів, мазей та розчинів [2]. Менш розповсюдженою є перспективна м'яка лікарська форма (МЛФ) – 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 не проявляють токсичної дії, більш повно і

рівномірно вивільняють лікарські речовини, завдяки утворенню плівки сприяють досягненню пролонгованої дії, гігієнічні, легко наносяться, розподіляються на поверхні слизових і шкіри, їх застосування сприяє нормалізації стану шкіри за рахунок зволожуючого, ліфтингового та охолоджуючого ефектів. 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 нашої роботи було визначення динаміки вивільнення клотримазолу з гелевої та емульсійної основи препарату порівняння – крему «Кандід».

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

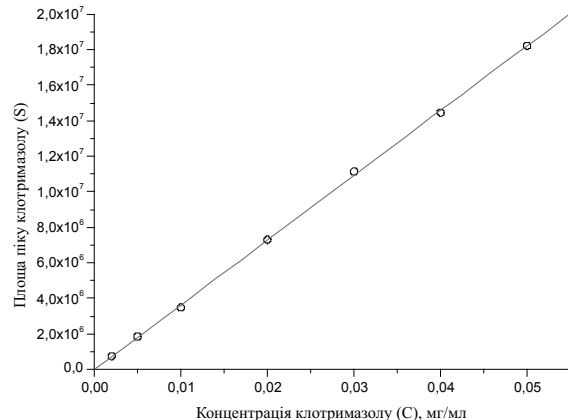
Динаміку вивільнення лікарських субстанцій із розробленої гелевої основи, що містить карбомер 980 та гідрофільні неводні розчинники – етанол, гліцерин, пропіленгліколь, ПЕО-400, у порівнянні з референтним препаратом визначали методом діалізу через напівпроникну мембрану у фосфатний буферний розчин з рН 5,5 [1, 3]. Як референтний препарат використовували крем «Кандід» («Glenmark Фармасьютикалз ЛТД», Індія), виготовлений на емульсійній основі. Дослідження проводили при температурі  $34 \pm 1$  °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 клотримазолу у лікарських формах широко використовуються сучасні фізико-хімічні методи, зокрема спектрофотометрія, спектрофлуориметрія, тонкошарова хроматографія та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [5, 6]. Як найбільш універсальний для визначення клотримазолу у діалізатах нами було використано метод ВЕРХ.

Кількісне визначення клотримазолу в діалізаті проводили на хроматографі Varian ProStar. Для аналізу використовували хроматографічну колонку з нержавіючої сталі Luna 3u C18 (2) 100A довжиною 150 мм та з внутрішнім діаметром 4,6 мм. Колонку термостатували при температурі +30 °С. Детектування проводили за довжини хвилі 220 нм. Рухома фаза: ацетонітрил – метанол – вода – 0,35 М дигідрофосфат калію (50:26:21:3). Швидкість подання рухомої фази – 1 мл/хв. Час утримання клотримазолу становив близько 5,5 хв.

Перевірку лінійної залежності площ піків від концентрації клотримазолу у розчині проводили методом найменших квадратів. Лінійність перевіряли у діапазоні концентрацій 2-50 мкг/мл. Графік залежності площ піків від концентрації клотримазолу наведено на рис. 1.



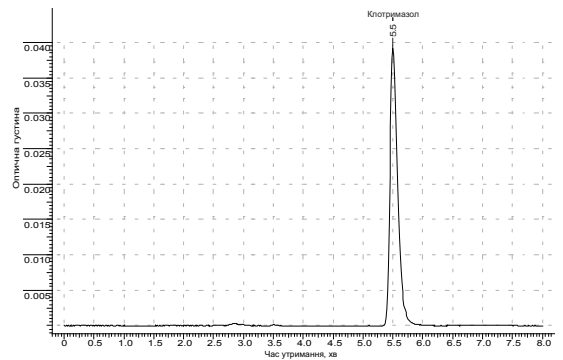
**Рис. 1.** Залежність площ піків від концентрації клотримазолу у розчині.

Коефіцієнт кореляції:  $r=0,9998$ . Отриману залежність площі піку від концентрації використовували для визначення концентрації клотримазолу у діалізатах.

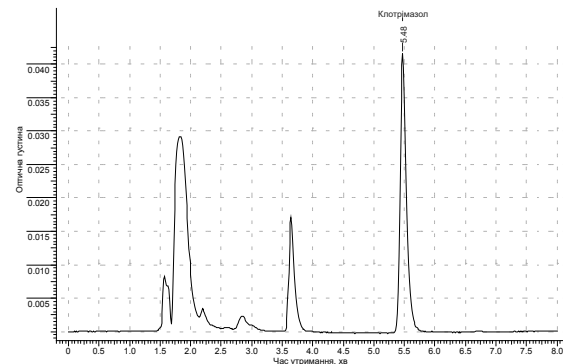
Типові хроматограми стандартного розчину клотримазолу та діалізату наведені на рис. 2.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення динаміки вивільнення клотримазолу з гелевої основи та емульсійної основи препарату порівняння «Кандід»



**а**



**б**

**Рис. 2.** Типова хроматограма розчину стандартного зразка (а) та діалізату клотримазолу (б).

(«Glenmark Фармасьютікалз ЛТД», Індія) представлені в таблиці та на рис. 3.

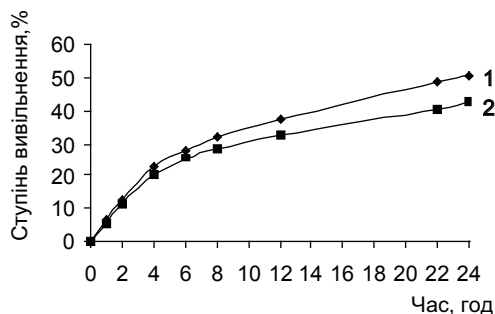
Таблиця

## ДИНАМІКА ВИВІЛЬНЕННЯ КЛОТРИМАЗОЛУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЧАСУ

Час відбору діалізату, год	Ступінь вивільнення клотримазолу з лікарської форми, %	
	дослідний препарат	препарат порівняння
1	6,59±0,12	5,19±0,22
2	12,31±0,16	11,37±0,13
4	20,95±0,18	22,21±0,14
6	28,16±0,16	25,83±0,16
8	32,20±0,22	28,79±0,16
12	37,71±0,15	32,58±0,16
22	44,64±0,15	40,56±0,17
24	45,34±0,14	41,21±0,13

Дані отримані при визначенні динаміки вивільнення клотримазолу з розробленої гелевої основи та препарату порівняння, показують, що більш повне вивільнення клотримазолу відбувається з гелевої основи у порівнянні з емульсійною. Найбільш динамічне вивільнення спостерігається в перші 6 годин експерименту. Кінетика

вивільнення клотримазолу з обох препаратів порівня (рис. 3).



**Рис. 3.** Кінетика вивільнення клотримазолу із дослідного гелю (1) і препарату порівняння крему «Кандід» (2).

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

#### ВИСНОВКИ

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

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

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гриценко В.І. Біофармацевтичні дослідження вибору мазевої основи мазі «Трофепарин» / В.І. Гриценко, В.О. Грудько, О.А. Рубан // Вісник фармації. – 2007. – № 1 (49). – С. 24-27.
2. Компендиум 2008 – Лекарственные препараты: [справ.] / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: Морион, 2008. – 2120 с.
3. Пат. на корисну модель №2309738 Україна МПК 2009 А 61 К 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.
4. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: [руков. для врачей] / А.Н. Родионов. – 2-е изд. – С.-Пб.: Питер, 2000. – 288 с.
5. Abdel-Moety E.M. Simultaneous determination of Clotrimazole and Betamethasone dipropionate by coupled TLC-Densitometry, HPLC, and Derivative UV-Spectrophotometry / E.M. Abdel-Moety, K.O. Kelani, A.M. Abou-Al Alamein // Saudi Pharmac. J. – 2002. – Vol. 10, № 1. – P. 44-53.
6. 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. // J. of Pharmac. and Biomed. Analysis. – 2000. – Vol. 22, № 2. – P. 363-376.

**УДК 615.28:615.454.1**

**Н.П. Половко, В.И. Гусаров, С.Н. Губарь, С.Н. Коваленко, Т.Н. Ковальова**  
**БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕЛЯ КЛОТРИМАЗОЛА**

Приведены результаты исследования высвобождения клотримазола из гелевой и эмульсионной основы. Установлено, что более полное высвобождение лекарственной субстанции происходит из гелевой основы. Определена целесообразность использования гелевой основы, которая содержит карбомер и гидрофильные неводные растворители: пропиленгликоль, ПЭО-400, глицерин и этанол, при разработке состава антимикотического геля с клотримазолом.

**Ключевые слова:** биофармация; антимикотические препараты; Клотримазол

**UDC 615.28:615.454.1**

**N.P. Polovko, V.I. Gusarov, S.M. Gubar, S.M. Kovalenko, T.M. Kovalyova**  
**BIOPHARMACEUTICAL RESEARCH OF GEL CLOTRIMAZOL**

The results of research of freeing Clotrimazol from gel and emulsive basis have been suggested. It is set that the more complete freeing of medicinal substance takes place from gel basis. Expedience of the gel basis use which consists of carbomer and hydrophilic non-aqueous solvents: propilenglikol, PEO-400, glycerin and ethanol in development of composition of antimicotic gel with Clotrimazol has been determined.

**Key words:** biofarmacy; antimicotic preparations; Clotrimazol

*Адреса для листування:*  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Кафедра косметології і ароматології НФАУ.  
Тел. роб. (0572) 67-87-75.  
E-mail: cosmetology@ukrfa.ua

Надійшла до редакції:  
11.12.2011