

Термогравіметричний аналіз антимікотичних гелів

Н.П.Половко, О.Г.Башура

Національний фармацевтичний університет, кафедра косметології та ароматології
Харків, Україна

Термогравіметричним методом досліджено стабільність лікарських субстанцій кетоконазолу, біфоназолу та клотримазолу в діапазоні температур від 20°C до 250°C. Встановлено, що в даному діапазоні температур втрата в масі речовин становить 1%. Термогравіметричними дослідженнями встановлено, що руйнування гелів карбомеру на гідрофільних неводних розчинниках відбувається при підвищенні температури вище 30°C. При цьому відмічена відсутність хімічної взаємодії між компонентами антимікотичних гелів.

Ключові слова: біфоназол, клотримазол, кетоконазол, гель, технологія, термогравіметричний метод.

ВСТУП

Поширеність дерматологічних захворювань, у тому числі грибкових уражень шкіри, обумовлює актуальність досліджень з пошуку нових субстанцій, оптимізації складу існуючих лікарських засобів, насамперед, за рахунок вибору оптимальної основи, розширення спектра фармакологічної дії [3, 4].

В якості протигрибкових субстанцій при розробці антимікотичних гелів були обрані похідні імідазолу — кетоконазол, клотримазол та біфоназол. Незважаючи на відкриття антимікотиків III та IV покоління, похідні імідазолу користуються значним попитом, що пов'язано з широким спектром антимікотичної дії, хорошою переносимістю препаратів, відсутністю токсичного ефекту (головним чином за рахунок того, що вони не надходять до системного кровообігу), а також відносною простотою виробництва та дешевизною. Як й інші похідні азолів, вони інгібують біосинтез ергостерину, змінюють ліпідний склад мембрани, що забезпечує фунгістатичний ефект [1,

3-5]. Ефективні відносно дерматофітів, дріжджових та дріжджеподібних грибів, але декілька різняться за спектром протигрибкової дії. Крім того клотримазол проявляє антимікробну дію відносно грамположитивних (стафілококи та стрептококи) та деяких грамнегативних бактерій [1]. Враховуючи гідрофобні властивості субстанцій, препарати на їх основі випускаються у формі мазей, кремів, крем-гелів, шампунів. Для посилення протигрибкової дії були проведені дослідження з пошуку раціональної основи, враховуючи, що найбільш ефективний терапевтичний ефект забезпечується при наявності лікарської речовини в МЛФ у розчинному стані. Проведеними дослідженнями підібрано оптимальний розчинник — пропіленгліколь та умови (час перемішування, температуру), що забезпечують розчинення та введення даних лікарських субстанцій до складу гелю карбополу 980 на основі неводних гідрофільних розчинників: етилового спирту, гліцерину, пропіленгліколю та ПЕО-400 [6-9].

Метою досліджень було визначення впливу температурних режимів розчинення лікарських субстанцій у пропіленгліколі та проведення технологічного процесу виробництва антимікотичних гелів на їх властивості, а також вивчення сумісності діючих та допоміжних речовин у складі гелів методом термогравіметрії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єкти дослідження — субстанції кетоконазолу, клотримазолу, біфоназолу, гелева основа, безводні гелі кетоконазолу, біфоназолу та клотримазолу.

Дослідження термічної поведінки лікарських субстанцій, основи та розроблених гелів проводили методом термогравіметрії, який дозволяє визначити термічні ефекти розкладу лікарських, допоміжних речовин та багатоконпонентних систем.

Термогравіметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1500D системи Ф.Паулік,

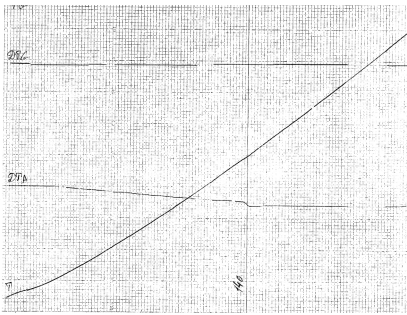


Рис. 1. Дериватограма клотримазолу.

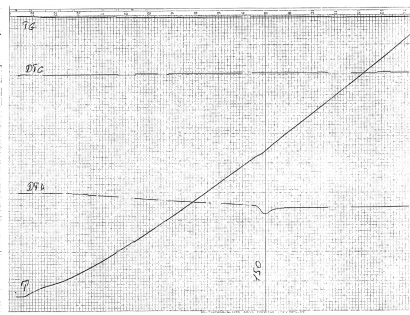


Рис. 2. Дериватограма кетоконазолу.

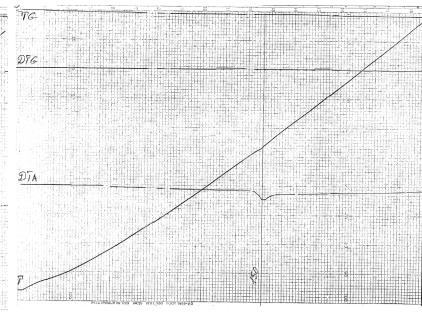


Рис. 3. Дериватограма біфоназолу.

І.Паулік, Л.Єфдей із платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків у керамічних тиглях від кімнатної температури 18-25°C до 250°C на повітрі. Еталоном був прогартований оксид алюмінію. Записували криві Т, ТГ, ДТА, ДТГ. Крива Т — зміна температури, ТГ — зміна ваги, ДТА — диференційована крива зміни теплових ефектів, ДТГ — диференційована крива зміни ваги [2].

Для отримання дериватограм було обрано наступні умови. Швидкість нагрівання становила 1,25°C на хв., що забезпечує рівномірний нагрів тиглів. Середня маса наважки зразків становила від 100 мг до 400 мг. Чутливість зйомки для кривої ДТГ та ДТА складала від 100 мкВ до 500 мкВ для різних зразків, швидкість руху паперу — 5 мм/хв.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами, представленими на рис. 1-3, видно, що в досліджуваному діапазоні температур не відбувається розкладу лікарських субстанцій.

При температурі 150°C для біфоназолу та кетоконазолу (рис. 2, 3) та 140°C для клотримазолу (рис. 1) відбувається плавлення субстанцій. Починаючи від температури плавлен-

ня до 250°C, спостерігається лише 1% втрати ваги зразків. Це свідчить про те, що субстанції є термостабільними речовинами та не містять абсорбовану вологу. Нагрівання до температури 60-80°C, при якій відбувається розчинення субстанцій у пропіленгліколі, не призводить до їх розкладу.

При дослідженні властивостей гелевої основи визначено, що при температурі, що перевищує 35°C, відбувається поступова втрата маси, а в інтервалі від 100°C до 250°C спостерігається максимальна швидкість втрати маси гелю. При максимальній температурі (250°C) втрата становить близько 75% маси гелевої основи (рис. 4). У результаті досліджень антимікотичних гелів, представлених на рис. 5-7, визначено, що процес розкладу гелів починається в інтервалі температур від 30-40°C для гелів біфоназолу й клотримазолу (рис. 5, 6) та при 60°C для гелю кетоконазолу (рис. 7).

Максимальна швидкість втрати маси гелю клотримазолу (рис. 5) спостерігається в інтервалі температур 110-250°C. При максимальній температурі втрата в масі гелю клотримазолу становить близько 40%, кетоконазолу — 50%, а біфоназолу — 85%. Отримані результати свідчать про те, що технологічний процес виробництва гелів необхідно проводити при кімнатній температурі.

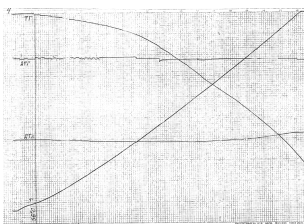


Рис. 4. Дериватограма гелевої основи.

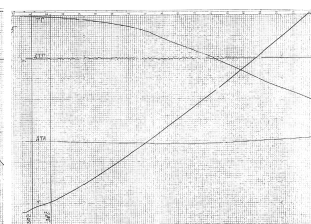


Рис. 5. Дериватограма гелю клотримазолу.

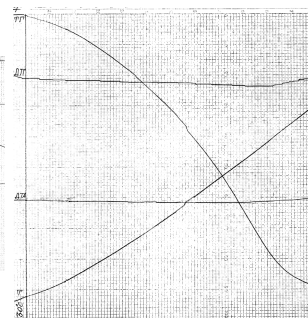


Рис. 6. Дериватограма гелю біфоназолу.

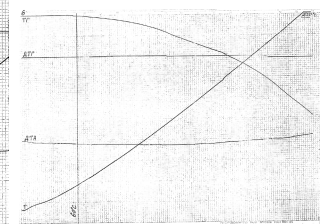


Рис. 7. Дериватограма гелю кетоконазолу.

Дані термографічних досліджень були враховані нами при розробці технології антимікотичних гелів.

ВИСНОВКИ

1. Термогравіметричним методом у діапазоні температур від 20°C до 250°C встановлена стабільність лікарських субстанцій кетоконазолу, біфоназолу та клотримазолу. Визначено, що втрата у масі речовин в даному діапазоні температур становить 1%.

2. Експериментально визначено, що руйнування гелів карбомеру на гідрофільних неводних розчинниках відбувається при підвищенні температури вище 30°C.

3. Термогравіметричними дослідженнями властивостей безводної гелевої основи та розроблених препаратів встановлена відсутність хімічної взаємодії між компонентами антимікотичних гелів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Компендиум 2008 — Лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2008. — 2120 с.
2. Криклива І.О. Термогравіметричний аналіз мазей з ксероформом / І.О.Криклива, О.А.Рубан, Ю.В.Юдина, Ю.В.Шмирява // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. — 2009. — Т.4, №4. — С. 65-68.
3. Кулага В.В. Лечение заболеваний кожи / В.В.Кулага, И.М.Романенко. — К.: Здоров'я, 1988. — 300 с.
4. Родионов А.Н. Грибковые заболевания кожи: Руководство для врачей / А.Н.Родионов. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2000. — 288 с.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 2006. — 1632 с.
6. Половко Н.П. Дослідження з розробки складу протигрибкових гелів / Н.П.Половко, А.О.Яремчук, О.П.Стрілець // Запорожский медицинский журнал. — 2009. — Т.11, №6. — С. 135-138.
7. Половко Н.П. Розробка технології та дослідження гелю з клотримазолом / Н.П.Половко, О.Г.Башура // Фармацевтичний часопис. — 2010. — №1 (10). — С. 41-44.
8. Половко Н.П. Дослідження з впровадження антимікотичного гелю з біфоназолом / Н.П.Половко, О.П.Стрілець, О.Г.Башура / Зб. Наук. праць співробітників НМАПО. — Вип.ХІХ. — Кн.3. — С. 379-384.
9. Половко Н.П. Вивчення розчинності та умов введення антимікотичних субстанцій до складу гелів на основі гідрофільних неводних розчинників / Н.П.Половко // Фармацевтичне право, судова фармація та доказова фармація в удосконаленні системи національної безпеки у медико-фармацевтичному кластері Євросоюзу — «Слобожанщина»: сб. тез. VI міжн. наук.-практ. конф., 20-21 лист. 2009 р., Харків. — Український вісник психоневрології. — 2009. — Т.17. — Вип. 2. — №59 (додаток). — С. 166-167.

Н.П.Половко, О.Г.Башура. Термогравіметричний аналіз антимікотичних гелів. Харків, Україна.

Ключевые слова: бифоназол, клотримазол, кетоконазол, гель, технология, термогравіметричний метод.

Термогравіметричним методом досліджена стабільність лікарських субстанцій кетоконазола, біфоназола та клотримазолу в діапазоні температур від 20°C до 250°C. Установлено, що в даному діапазоні температур втрата в масі речовин становить 1%. Термогравіметричними дослідженнями встановлено, що руйнування гелів карбомеру на гідрофільних неводних розчинниках відбувається при підвищенні температури вище 30°C. При цьому відсутність хімічної взаємодії між компонентами антимікотичних гелів.

N.P.Polovko, O.G.Bashura. The thermogravimetric analysis of antimicrobics gels. Kharkiv, Ukraine.

Key words: bifonazol, clotrimazol, ketokonazol, gel, technology, termogravimetric method.

Using thermogravimetric method the stability of drug substances ketoconazole, clotrimazole and bifonazole in the temperature range from 20°C to 250°C was investigated. It was found that in this temperature range the loss in weight substances is 1%. Thermogravimetric studies showed that the destruction of carbomer gels in hydrophilic non-aqueous solvents occurs at elevated temperatures above 30°C. It was noted the absence of chemical interaction between the components of the antifungal gels.

Надійшла до редакції 14.07.2010 р.