

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-2-67-71>
УДК 615.014.2



Оригинальная статья/Research article

Изучение стабильности вязкого раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей для наружного применения

С. И. Косенкова^{1*}, И. И. Краснюк¹, И. И. Краснюк (мл)¹, А. В. Беляцкая¹, О. И. Степанова¹,
Е. В. Мазяркин¹, Т. В. Корочкина¹, Ю. Я. Харитонов¹

1 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*Контактное лицо: Косенкова Светлана Игоревна. E-mail: sv-omega@yandex.ru

Статья получена: 12.02.2020. Статья принята к печати: 27.03.2020

Резюме

Введение. В лаборатории Сеченовского Университета разработан инновационный противогрибковый вязкий раствор на основе нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей (ПЭГ). Разработанный препарат предназначен для наружного применения. Действующее вещество – нафтифина гидрохлорид, имеет широкий спектр действия в отношении грибов, вызывающих онихомикозы. Входящие в состав разработанной лекарственной формы полиэтиленгликоли обеспечивают необходимую вязкость раствора (для точности нанесения и удержания в области применения). В работе представлены результаты исследования стабильности вязкого раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией ПЭГов для наружного применения. На протяжении всего срока годности лекарственный препарат должен сохранять химические, физические, биофармацевтические и фармакологические свойства в полном объеме.

Цель. Определение стабильности и установление срока годности разработанного раствора нафтифина гидрохлорида для наружного применения, предназначенного для лечения микоза ногтей.

Материалы и методы. 1 % раствор нафтифина гидрохлорида спиртовой, фильтр «Миллипор», УФ-спектрофотометрия, pH-потенциометрия, капиллярная вискозиметрия.

Результаты и обсуждение. В ходе исследования был экспериментально определен срок годности разработанного спиртового раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией ПЭГов. Определение стабильности лекарственной формы проводили методом ускоренного старения при температуре 40 ± 2 °С, в естественных условиях при температуре не выше 25 °С; и в условиях холодильника при температуре 8 ± 2 °С. Оценка стабильности спиртового раствора нафтифина гидрохлорида проводилась по следующим показателям: объем содержимого флакона, внешний вид, pH, количественное содержание действующего вещества, вязкость.

Заключение. На основании проведенных исследований рекомендовано хранить раствор нафтифина гидрохлорида при комнатной температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте. Допускается также хранение раствора нафтифина гидрохлорида в холодильнике при температуре 8 ± 2 °С.

Ключевые слова: хранение, нафтифина гидрохлорид, вязкость, УФ-спектрофотометрия, pH.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Авторы С. И. Косенкова, И. И. Краснюк, И. И. Краснюк (мл.) занимались разработкой эксперимента. С. И. Косенкова, А. В. Беляцкая, О. И. Степанова, Е. В. Мазяркин участвовали в обработке полученных данных. С. И. Косенкова, И. И. Краснюк (мл.) участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении.

Для цитирования: Косенкова С. И., Краснюк И. И., Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Степанова О. И., Мазяркин Е. В., Корочкина Т. В., Харитонов Ю. Я. Изучение стабильности вязкого раствора нафтифина гидрохлорида с комбинацией полиэтиленгликолей для наружного применения. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(2): 67–71.

Study of the Stability of a Viscous Solution of Naftifin Hydrochloride with a Combination of Polyethylene Glycols for External Use

Svetlana I. Kosenkova^{1*}, Ivan I. Krasnyuk¹, Ivan I. Krasnyuk (jr.)¹, Anastasia V. Belyatskaya¹,
Olga I. Stepanova¹, Egor V. Mazyarkin¹, Tatyana V. Korochkina¹, Yuriy Ya. Kharitonov¹

1 – I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

*Corresponding author: Svetlana I. Kosenkova. E-mail: sv-omega@yandex.ru

Received: 12.02.2020. Accepted: 27.03.2020

Abstract

Introduction. An innovative antifungal viscous solution based on naftifine hydrochloride with a combination of polyethylene glycols (PEG) was developed in the laboratory of Sechenov University. The developed preparation intended for external use. The active ingredient – naftifine hydrochloride has a wide spectrum of action against fungi cause onychomycosis. The polyethylene glycols are included in the developed dosage form of provide the necessary viscosity of the solution (for accurate application and retention in the field of application). The paper presents the results of a study of the stability of a viscous solution of naftifine hydrochloride with a combination of PEG for external use. Over the entire shelf life, the drug must retain the full its chemical, physical, biopharmaceutical and pharmacological properties.

Aim. Determination of stability and expiration date of the shelf life of the developed solution of naftifine hydrochloride for external use, intended for the treatment of mycosis of the nail.

Materials and methods. Naftifine hydrochloride solution, «Millipor» filter, UV spectrophotometry, potentiometry pH, capillary viscometry.

© Косенкова С. И., Краснюк И. И., Краснюк И. И. (мл.), Беляцкая А. В., Степанова О. И., Мазяркин Е. В., Корочкина Т. В., Харитонов Ю. Я., 2020

© Kosenkova S. I., Krasnyuk I. I., Krasnyuk I. I. (jr.), Belyatskaya A. V., Stepanova O. I., Mazyarkin E. V., Korochkina T. V., Kharitonov Yu. Ya., 2020

Results and discussion. In the course of the study, the shelf life of the developed alcohol solution of naftifin hydrochloride with a combination of PEG was experimentally determined. The stability of the dosage form was determined by accelerated aging at a temperature of 40 ± 2 °C, *in vivo* at a temperature of no higher than 25 °C; and in a refrigerator at a temperature of 8 ± 2 °C. Assessment of the stability of the alcohol solution of naftifin hydrochloride was carried out according to the following indicators: the volume of the contents of the bottle, appearance, pH, quantitative content of the active substance, viscosity.

Conclusion. Based on the studies, it is recommended to store the naftifin hydrochloride solution at room temperature not higher than 25 °C, in a dark place. It is also allowed to store the solution of naftifin hydrochloride in a refrigerator at a temperature of 8 ± 2 °C.

Keywords: storage, naftifin hydrochloride, viscosity, UV spectrophotometry, pH.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Authors Svetlana I. Kosenkova, Ivan I. Krasnyuk, Ivan I. Krasnyuk (jr.) were engaged in the development of the experiment. Svetlana I. Kosenkova, Anastasia V. Belaytskaya, Olga I. Stepanova, Egor V. Mazyarkin took part in processing the received data. Svetlana I. Kosenkova, Ivan I. Krasnyuk (jr.) took part in writing the text of the article. All the authors participated in the discussion.

For citation: Kosenkova S. I., Krasnyuk I. I., Krasnyuk I. I. (jr.), Belaytskaya A. V., Stepanova O. I., Mazyarkin E. V., Korochkina T. V., Kharitonov Yu. Ya. Study of the stability of a viscous solution of naftifin hydrochloride with a combination of polyethylene glycols for external use. *Drug development & registration*. 2020; 9(2): 67–71.

ВВЕДЕНИЕ

Онихомикоз – грибковое поражение ногтевых пластин кистей и стоп. В России количество больных онихомикозами варьируется от 4,5 до 15 миллионов человек. Распространение грибка ногтей зависит от образа жизни, нарушения соблюдения правил личной гигиены, пола и возраста пациента, а также от сопутствующих заболеваний и других факторов. Большинство населения отдает предпочтение местному лечению онихомикоза. Главное преимущество местной терапии – отсутствие сильных побочных и токсических эффектов на организм человека [5]. Разработка новых противогрибковых препаратов очень актуальна. Был разработан инновационный антимикотический препарат, содержащий нафтифина гидрохлорида 0,5 г, спирт этиловый 96 % – 8,0 г, ПЭГ-400 – 33,20 г и ПЭГ-1000 – 8,30 г. Данный раствор обладает высокой вязкостью и противогрибковой активностью [3]. Важным показателем качества разработанного спиртового раствора нафтифина гидрохлорида в процессе хранения является стабильность внешнего вида (цвет, прозрачность), физико-химических характеристик и концентрации основного действующего вещества. Ввиду того, что срок годности лекарственного средства зависит от множества факторов (температуры, воздействия света, герметичности упаковки), изменение любого из них может привести к снижению терапевтического эффекта препарата [4].

Изучение стабильности разработанного спиртового раствора нафтифина гидрохлорида и установление его срока годности является актуальной задачей данной фармацевтической разработки.

Согласно литературным данным, нафтифина гидрохлорид обладает высокой светочувствительностью и легко разрушается при воздействии ультрафиолетовых лучей [4], поэтому его необходимо хранить в прохладном, защищенном от света месте.

Для хранения раствора на его основе, целесообразно использовать медицинские флаконы из светозащитного темного стекла. Такие флаконы отличаются прочностью, химической стойкостью и устойчивостью к световому воздействию. Для удобства и точности нанесения разработанной лекарственной формы рекомендовано использовать капельный тип дозирования. Возможно использование вертикальной крышки капельницы, которая используется как встроенное во флакон устройство дозирования жидких лекарственных средств с высокой точностью дозирования. Образование капли начинается только при перевертывании флакона с раствором в вертикальное положение. Преимущество использования крышки капельницы в том, что получаются равномерные по объему капли вне зависимости от количества раствора, остающегося во флаконе, а также имеется возможность подобрать необходимую конфигурацию капельницы к вязкости конкретной жидкости. В связи с вышесказанным для укупорки рекомендовано использовать крышки капельницы.

Объектами исследования в настоящей работе являлись образцы разработанной жидкой лекарственной формы, состоящей из нафтифина гидрохлорида, спирта этилового 96 %, полиэтиленгликоля-400 и полиэтиленгликоля-1000. Препарат хранился в рекомендуемой первичной упаковке [медицинских флаконах из светозащитного темного стекла (ТУ 9461-002-00480164-200150 мл)] по 50 мл.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Определение срока годности и условий хранения разработанной лекарственной формы (спиртового раствора нафтифина гидрохлорида для наружного применения) было проведено на базе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Для определения концентрации действующего вещества в процессе хранения использовали прибор UNICO 2800 из серии сканирующих спектрофотометров UNICO 280X Spectro Quest (США) [2]. Измеряли оптическую плотность исследуемого раствора нафтифина гидрохлорида и раствора стандартного образца на УФ-спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 256 ± 2 в кварцевой кювете с толщиной слоя 10,0 мм.

Величина рН была определена с помощью иономер лабораторного типа И-160 МИ, оборудованного стандартным термодатчиком (Россия).

Вязкость образцов раствора нафтифина гидрохлорида была определена при помощи капиллярного вискозиметра Оствальда. Был использован вискозиметр ВПЖ-2 0.34 ЭКРОС (Россия) и секундомер механический Агат С ОСпр-2Б-2-000 (Россия).

Для хранения образцов раствора по методу «ускоренного старения» использовался термостат марки Bio TDB-100 (производство Biosan, Латвия).

Объектом исследования являлся раствор на основе действующего вещества нафтифина гидрохлорида (не менее 99 % основного вещества, Arcos Organic, Бельгия) (рисунок 1), спирта этилового 96 %, полиэтиленгликоля-400 и полиэтиленгликоля-1000.

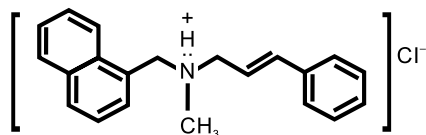


Рисунок 1. Структурная формула $C_{21}H_{21}N$, (E)-N-Метил-N-(3-фенил-2-пропенил)-1-нафталинметанамин

Figure 1. The structural formula is $C_{21}H_{21}N$, (E)-N-Methyl-N-(3-phenyl-2-propenyl)-1-naftalenemethanamine

Нафтифина гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде, легко растворимый в ацетоне, растворимый в спирте 96 %. Температура плавления 171–175 °С.

Молярная масса 323,86 г/моль.

Нафтифина гидрохлорид должен храниться в плотно закупоренной таре в защищенном от света месте.

ПЭГ-400, ПЭГ-1000

$HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$, $n = 33-68$. ПЭГи производство Merck (Германия).

Полиэтиленгликоль (ПЭГ)-400 – прозрачная, вязкая жидкость, без запаха и вкуса. ПЭГ-1000 – пастообразное вещество, белого цвета, без запаха и вкуса. Плотность 1,13 г/мл. ПЭГи достаточно легко растворимы в воде, хлороформе, алифатических кетонах,

спиртах и других органических соединениях, но абсолютно нерастворимы в эфирах. Температура плавления ПЭГ-1000 65–72 °С. ПЭГи хранятся в хорошо закупоренной таре, прохладном и защищенном от света месте.

Спирт этиловый 95 % (х.ч.) (ГФ РФ XIV, ФС.2.1.0036.15).

Прозрачная жидкость, обладает летучими и горючими свойствами. Обладает высокой растворяющей способностью. Плотность 0,8014 г/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование было выполнено согласно ГФ РФ XIV, ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» [1].

Образцы растворов нафтифина гидрохлорида для испытаний методом ускоренного старения были заложены на хранение в термостат (температура – 40 ± 2 °С), для испытаний при пониженной температуре – в фармацевтический холодильник при температуре 8 ± 2 °С, для испытаний в естественных условиях хранились в сухом, защищенном от света месте при температуре 25 ± 2 °С. В момент изготовления раствора и в процессе хранения (каждые 3 месяца – при хранении в естественных условиях и каждые 3 месяца при хранении в условиях холодильника. Указанный срок соответствует 1 году при условии «ускоренного старения») проводили оценку качества исследуемых образцов по следующим показателям: объем содержимого упаковки, описание внешнего вида, рН, концентрация действующего вещества и вязкость препарата. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Перед началом исследования свежеприготовленный раствор нафтифина гидрохлорида представлял собой вязкий прозрачный, бесцветный раствор, со слабым спиртовым запахом. Заявленное количественное содержание нафтифина гидрохлорида в разработанном растворе 1 %; рН $4,2 \pm 0,2$; вязкость $2,33 \cdot 10^{-2} \pm 0,1$ Па · с [3].

Внешний вид препарата на протяжении 3 месяцев изучения стабильности по методу ускоренного старения изменился от бесцветного, прозрачного до желтого (рисунок 2). Содержание наф-

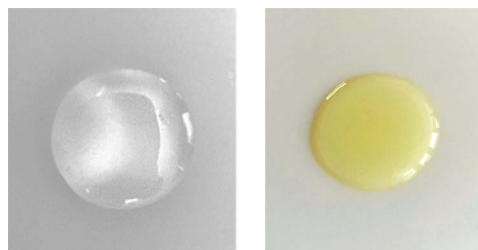


Рисунок 2. Внешний вид раствора нафтифина гидрохлорида до и после хранения методом ускоренного старения

Figure 2. Appearance of naftifine hydrochloride solution before and after storage by accelerated aging method

Таблица 1. Показатели и допустимые отклонения показателей качества раствора нафтифина гидрохлорида в процессе хранения

Table 1. Indicators and permissible deviations of the quality indicators of a solution of naphthine hydrochloride during storage

Хранение (год)	Описание	Объем содержимого упаковки (мл)	Содержание нафтифина гидрохлорида на 50мл		Значение pH	Вязкость Па·с
			%	г		
1	2	3	4	5	6	7
Хранение методом «ускоренного старения» 40 °С						
0	Вязкий прозрачный, бесцветный раствор, со слабым спиртовым запахом	50,0	100,0 ± 3,0	0,500 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,33 · 10 ⁻²
0,25	Не соответствует, вязкий желтый раствор	40,5	65,5 ± 3,0	0,327 ± 0,015	4,0 ± 0,2	4,55 · 10 ⁻²
Естественное хранение при температуре 25 °С						
0	Вязкий прозрачный, бесцветный раствор со слабым спиртовым запахом	50,0	100,0 ± 3,0	0,500 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,33 · 10 ⁻²
0,25	Соответствует	50,0	99,4 ± 3,0	0,490 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
0,5	Соответствует	50,0	98,8 ± 3,0	0,494 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
0,75	Соответствует	50,0	98,2 ± 3,0	0,491 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
1,0	Соответствует	49,0	97,6 ± 3,0	0,488 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
1,5	Соответствует	49,0	97,3 ± 3,0	0,486 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
2,0	Соответствует	48,5	97,0 ± 3,0	0,485 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,31 · 10 ⁻²
Естественное хранение при температуре 8 °С						
0	Вязкий прозрачный, бесцветный раствор, со слабым спиртовым запахом	50,0	100,0 ± 3,0	0,500 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,33 · 10 ⁻²
0,25	Соответствует	50,0	99,8 ± 3,0	0,499 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²
0,5	Соответствует	50,0	99,6 ± 3,0	0,498 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²
0,75	Соответствует	50,0	99,3 ± 3,0	0,496 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²
1,0	Соответствует	50,0	99,0 ± 3,0	0,495 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²
1,5	Соответствует	49,5	98,7 ± 3,0	0,493 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²
2,0	Соответствует	49,0	98,4 ± 3,0	0,492 ± 0,015	4,2 ± 0,2	2,41 · 10 ⁻²

нафтифина гидрохлорида снизилось до 65,5 % (при норме отклонения 100 ± 3 %) и выходило за пределы допустимых значений. Вязкость препарата увеличилась в 2 раза, вероятно за счет изменений, происходящих в растворе при повышенной температуре.

Внешний вид препарата при хранении в естественных условиях при 25 °С не изменился. Раствор нафтифина гидрохлорида остался прозрачным, бесцветным, со слабым спиртовым запахом. Объем содержимого упаковки, вязкость и значение pH сохранялись в пределах установленных норм на протяжении 24 месяцев изучения стабильности. Содержание действующего вещества нафтифина гидрохлорида составило 97 % (при норме отклонения 100 ± 3 %) и осталось в пределах допустимых значений.

Аналогичные результаты получены и при хранении препарата в условиях холодильника при температуре 8 ± 2 °С. Объем содержимого упаковки, значение pH, содержание действующего вещества препарата остались в пределах нормы.

Следует отметить, что при температуре 8 ± 2 °С вязкость раствора повысилась и препарат приобрел очень густую консистенцию (за счет входящей в состав препарата комбинации полиэтиленгликолей) (рисунок 3), который превратился в раствор при нанесении на поврежденную ногтевую пластину (температура ногтя 32 ± 2 °С). Показатели качества препарата при этом не изменяются.

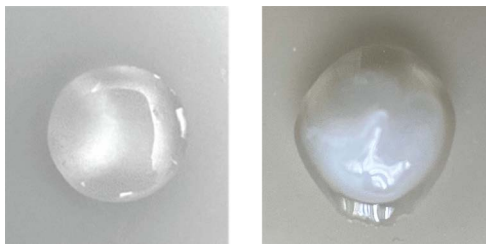


Рисунок 3. Внешний вид раствора нафтифина гидрохлорида до и после хранения в условиях холодильника (температура хранения 8 ± 2 °C)

Figure 3. Appearance of the naftifine hydrochloride solution (storage temperature 8 ± 2 °C)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение стабильности антимикозной лекарственной формы – спиртового раствора нафтифина гидрохлорида. Результаты проведенного исследования показали возможность рекомендовать срок годности лекарственной формы при температуре не выше 25 °C – 2 года (также допустимо хранение в условиях холодильника при температуре 8 ± 2 °C – 2 года); первичная упаковка – медицинские флаконы из светозащитного темного стекла, обеспечивают стабильное хранение препарата на протяжении всего срока годности.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. 2018.
2. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях». Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. 2018.
3. Патент 2699653 РФ «Средство для лечения микоза ногтей». Косенкова С. И., Краснюк И. И., Краснюк И. И. (мл), Беляцкая А. В., Степанова О. И., Фатеева Т. В. *Сеченовский Университет*. Оpubл. 09.09.2019.
4. Albini A. *Drugs Photochemistry and Photostability*. London: *Royal Society of Chemistry*. 1998.
5. Сергеев А. Ю. Системная терапия онихомикозов: пособие для врачей. 2-е изд. – М.: *Национальная академия микологии*. 2007: 34.

REFERENCES

1. OFS.1.1.0009.15 «Shelf life of medicines» State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. – Moscow: *Scientific center for examination of medical applications*. 2018 (in Russ.).
2. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Spectrophotometry in the UV and visible regions». State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th ed. – Moscow: *Scientific center for examination of medical applications*. 2018 (in Russ.).
3. Patent 2699653 of the Russian «Federation Remedy for the treatment of nail mycosis». Kosenkova S. I., Krasnyuk I. I., Krasnyuk I. I. (jr), Belyatskaya A. V., Stepanova O. I., Fateeva T. V. *Sechenov University*. Publ.09.09.2019 (in Russ.).
4. Albini A. *Drugs Photochemistry and Photostability*. London: *Royal Society of Chemistry*. 1998.
5. Sergeev A. Yu. Systemic therapy of onychomycosis: a manual for doctors. 2nd ed. – M.: *National Academy of Mycology*. 2007: 34 (in Russ.).