

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ГЕЛЮ З ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Ключові слова: стабільність, гель, ефірні олії, контроль якості, термін придатності

Термін придатності є важливим показником якості лікарського засобу (ЛЗ). Під час розроблення складу нового ЛЗ термін придатності визначають експериментальним шляхом за допомогою оцінки показників, які вказано у відповідній нормативній документації Державної фармакопеї України (ДФУ) та методах контролю якості (МКЯ), а саме споживчих, фізико-хімічних властивостей, мікробіологічної чистоти тощо [1].

Для більш об'єктивного та ретельного аналізу поведінки розробленого засобу протягом терміну придатності, а також для порівняльної оцінки якості його лабораторних і дослідно-промислових серій, додатково оцінюють деякі показники, наприклад у м'яких засобах – структурно-механічні властивості.

Упродовж терміну придатності не мають відбуватися зміни фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик препарату. Термін придатності визначають експериментально шляхом періодичної оцінки всіх закладених в МКЯ показників якості [2]. Методики визначення показників та їхні характеристики (межі значень) регламентує ДФУ [1]. Також під час вивчення терміну придатності необхідно обґрунтувати температурний режим, який може впливати на стабільність препарату. Як тара обрано алюмінієву тубу із внутрішнім лаковим покриттям і бушоном, які забезпечують герметичність і необхідну екструзію в процесі тривалого зберігання. Крім того, сам процес виробництва, наповнення і закупорювання цих туб легше піддається механізації і автоматизації [3].

Метою дослідження було вивчення терміну придатності та стабільності розробленого гелю з комплексом ефірних олій за такими показниками: зовнішній вигляд (однорідна маса без сторонніх домішок), колір (має відповідати кольору гелю), запах (має відповідати запаху гелю), колоїдна стабільність (має бути стабільною), рН 10%-го розчину гелю (має бути у межах 5,5–7,0), маса вмісту туби (допустимі відхилення від номінальної маси включно 1,2 г), мікробіологічна чистота та реологічні показники за таких температурних режимів: 8–15 °С (прохолодне місце) і 15–25 °С (кімнатна температура), відповідно до вимог ДФУ [1].

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження було використано зразки розробленого гелю для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів. Розроблений гель містить ефірні олії імбиру, шавлії мускатної, майорану та чайного дерева [4, 5].

Вивчення стабільності здійснювали на п'яти серіях гелю, розфасованого в туби алюмінієві з мембраною і бушоном (ТУ У 25363020-01-98) із внутрішнім покриттям лаком типу Raslac 11-15-000 по 30 г. Усі зразки було розділено на дві групи і їх зберігали за двох обраних температурних режимів [4, 5, 6, 7]. Упродовж 30 міс зберігання кожні 6 міс виконували контроль органолептичних та фізико-хімічних властивостей розробленого лікарського препарату за вищенаведеними показниками.

Визначення колоїдної стабільності здійснювали за методикою ДФУ 1.0, с. 511. Рівень значення рН досліджуваних зразків визначали потенціометрично (ДФУ 1.2, 2.2.3) за допомогою приладу рН Meter Metrohm 744 (Німеччина). Визначення герметичності контейнера робили за методикою ДФУ 1.0, с. 510.

Мікробіологічну чистоту фітогелю визначали згідно з методикою ДФУ 1.0 (розд. 2.6.12; 2.6.13).

Додатково виконували структурно-механічні дослідження за допомогою ротаційного віскозиметра Rheolab QC с коансімальними циліндрами Р-СС 27/SS фірми Anton Paar (Німеччина), а саме вивчали структурну в'язкість, площу петлі гістерезису, механічну стабільність (МС) та коефіцієнт динамічного розрідження (K_d) [6]. Для визначення екструзійних властивостей за даними показників реологічних досліджень розраховано коефіцієнти динамічного розрідження для препарату протягом терміну зберігання за формулою:

$$K_d = \frac{(\eta_{18,6} - \eta_{93,0}) \cdot 100\%}{\eta_{18,6}}, \quad (1)$$

де $\eta_{18,6}$ – в'язкість гелю за швидкості зсуву 18,6 с⁻¹;

$\eta_{93,0}$ – в'язкість гелю за швидкості зсуву 93,0 с⁻¹.

Для більш повного вивчення гелевих зразків було розраховано показники їхньої механічної стабільності. Відомо, що оптимальним значенням МС є 1. Значення МС визначають як відношення величини межі міцності структури до руйнування (τ_1) до величини межі міцності після руйнування (τ_2) за формулою:

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2}, \quad (2)$$

Результати дослідження та обговорення

Стабільність по одній серії розроблених гелів оцінювали відразу після виготовлення та кожні 6 міс протягом 2 років зберігання за показниками, наведеними у табл. 1.

Як випливає з даних табл. 1, розроблений гель був стабільним за визначеними показниками упродовж 2 років за двох температурних режимів (у прохолодному місці та за кімнатної температури), на 30-му місяці гель розшарувався. Результати вивчення стабільності інших чотирьох досліджуваних серій були ідентичними. Зовнішній вигляд, колір, запах та колоїдна стабільність відповідали показникам гелю по МКЯ.

Експериментально доведено, що значення рН було стабільним для всіх серій зразків гелю. Його значення знаходилось у межах 5,9–6,6 упродовж передбачуваного терміну зберігання. Дослідження засвідчили, що після центрифугування не спостерігали розшарування гелю, зміна температури також не вплинула на стабільність розробленого засобу протягом 24 міс.

Також спостерігали впродовж усього терміну зберігання за масою вмісту туби. Відмічено, що вони не висихали і не розшаровувалися протягом 24 міс, залишаючись у межах 30,2–30,8 г.

Таким чином, одержані дані дають змогу рекомендувати термін зберігання 2 роки за кімнатної температури у тубах алюмінієвих.

Оцінка органолептичних та фізико-хімічних показників розроблених гелів у процесі зберігання

Назва показника	Вимоги МКЯ	Термін зберігання, міс					
		Почашок	6	12	18	24	30
Зразки, які зберігали у прохолодному місці							
Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	Однорідна напівпрозора маса	-//-	-//-	-//-	-//-	Синерезис
Колір	Має відповідати кольору гелю	Білий	-//-	-//-	-//-	-//-	Не відповідає вимогам МКЯ
Запах	Має відповідати запаху гелю	Приємний	-//-	-//-	-//-	-//-	-
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	-//-	-//-	-//-	-//-	Нестабільний
pH 10%-го р-ну	5,5-7,0	6,1	6,3	6,6	6,4	6,6	-
Маса вмісту туби, г	Допустимі відхилення від номінальної маси включно 1,2 г (від 28,8 до 31,2 г)	30,0 ± 0,8	30,0 ± 0,4	30,0 ± 0,6	30,0 ± 0,2	30,0 ± 0,2	-
Зразки, які зберігали за кімнатної температури							
Зовнішній вигляд	Однорідна маса без сторонніх домішок	Однорідна напівпрозора маса	-//-	-//-	-//-	-//-	Синерезис
Колір	Має відповідати кольору гелю	Білий	-//-	-//-	-//-	-//-	Не відповідає вимогам МКЯ
Запах	Має відповідати запаху гелю	Приємний	-//-	-//-	-//-	-//-	-
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	-//-	-//-	-//-	-//-	Нестабільний
pH 10%-го р-ну	5,5-7,0	5,9	6,1	6,3	6,5	6,4	-
Маса вмісту туби, г	Допустимі відхилення від номінальної маси включно 1,2 г (від 28,8 до 31,2)	30,0 ± 0,2	30,0 ± 0,4	30,0 ± 0,6	30,0 ± 0,3	30,0 ± 0,2	-

Для додаткового визначення стабільності препаратів у процесі зберігання гелів за результатами вимірювання відразу після приготування і через кожні 6 міс розраховували значення МС [7, 8]. З метою вивчення екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень було розраховано K_d гелю також упродовж терміну зберігання (табл. 2).

Як свідчать дані табл. 2, значення МС розроблених засобів упродовж усього терміну зберігання практично не змінювалися.

Одержані дані свідчать про правильний підбір активних та допоміжних речовин та їх концентрацій, про відсутність взаємодії між ними, а також про раціональну технологію розробленого засобу. Таким чином, розроблений гель з ефірними оліями можна охарактеризувати як структуровану систему, яка не змінює структурно-механічні показники у процесі зберігання.

З розрахованих даних випливає, що значення K_d варіюють від 77,14 до 74,83 (табл. 2). При цьому чим триваліший термін зберігання, тим менше значення K_d . Розраховані показники K_d свідчать про незначне руйнування структури у процесі зростаючого динамічного впливу, що є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей досліджуваного гелю.

Т а б л и ц я 2

**Дослідження деяких реологічних показників гелю
з ефірними оліями упродовж 24 міс**

Термін спостереження	МС	K_d
Відразу після приготування	1,02	77,14
Через 6 міс	1,02	76,36
Через 12 міс	1,05	75,98
Через 18 міс	1,05	75,49
Через 24 міс	1,10	75,18
Через 30 міс	1,10	74,83

У разі дослідження лікарського препарату одним із важливих показників якості є мікробіологічний контроль [9, 10]. З урахуванням небезпеки мікробного забруднення лікарських препаратів існують відповідні фармакопейні вимоги, що обмежують їх мікробну контамінацію. Під час вивчення мікробної чистоти зразків гелю використовували методику ДФУ (1.4, п. 5.1.4 – мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів), яка дає змогу об'єктивно оцінити якісні характеристики зразків на основі експериментально одержаних, статистично оброблених результатів [10, 11]. Оцінка ступеня мікробного забруднення препарату містилала: визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і загального числа дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) в 1 г зразка; встановлення відсутності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (в 1 г зразка лікарського нестерильного препарату для ясен допускають загальне число аеробних мікроорганізмів не більше 10^2 , загальне число дріжджових і плісневих грибів – не більше 10. Визначення здійснювалили у свіжовиготовлених зразках та після зберігання впродовж 6, 12, 18, 24 та 30 міс у прохолодному місці та за кімнатної температури. Результати випробувань на 24-му міс за кімнатної температури наведено в табл. 3.

Результати контролю мікробіологічної чистоти гелю з ефірними оліями

Зразок	Загальне число мікроорганізмів в 1 мл		Наявність мікроорганізмів		
	бактерії (ТАМС)	гриби (ТУМС)	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Гель	8	До 8	Відсутність росту	Відсутність росту	Відсутність росту

Було встановлено, що в аналізованих зразках гелю не виявлено наявності бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Загальна кількість бактерій максимально не перевищує 10 КУО/г. Кількість грибів становить менше 10 КУО/г. Одержані результати свідчать про те, що зразки гелю відповідають вимогам ДФУ щодо мікробіологічної чистоти для готових нестерильних лікарських засобів.

З одержаних даних (табл. 1–3) випливає, що органолептичні показники, зовнішній вигляд, колір, запах, колоїдна стабільність, значення рН 10,0%-ї водної дисперсії гелю, мікробіологічна чистота зразків розробленого фітогелю відповідали вимогам МКЯ. Ці показники не змінювалися, що підтверджує стабільність розробленого препарату упродовж двох років у разі зберігання у тубах алюмінієвих за кімнатної температури.

В и с н о в к и

1. Вивчено стабільність розробленого гелю з комплексом ефірних олій за такими показниками: зовнішній вигляд, колір, запах, колоїдна стабільність, рН 10%-го розчину, маса вмісту туби, реологічні показники (механічна стабільність та коефіцієнт динамічного розрідження) та мікробіологічна чистота. Доведено, що у разі зберігання у тубах алюмінієвих у прохолодному місці та за кімнатної температури протягом 24 міс зразки були стабільними за всіма вищенаведеними показниками.

2. Встановлено термін і умови зберігання розробленого фітогелю та доведено, що він був стабільним як у прохолодному місці, так і за кімнатної температури у тубах алюмінієвих упродовж 2 років.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний центр». Перше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Махмуджанова К. С., Арипова Н. Х., Ризаєва Н. М. Кетомед гелини реологик хоссаларини ўрганиш / «Фармацияда фан, таълим ва ишлаб чиқаришининг долзарб масалалари». Тошкент. – 2013. – 438–439 б.
3. Pul V. V., Baranova I. I., Zaviazun M. A. Tube-optimal choice of containers for semi-solid medicines // Actual questions of development of new drugs: April 22–23 2014. – Kharkiv. – P. 323.
4. Пуль В. В., Баранова І. І., Осолодченко Т. П. Вивчення антимікробної активності препарату місцевої дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / Пробл. екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. Зб. 3 (123). – Київ–Луганськ, 2014. – С. 162.
5. Пуль В. В., Баранова І. І., Осолодченко Т. П. Вивчення антибактеріальної активності препарату місцевої дії для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів / Сучасні аспекти медицини і фармації: Зб. тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю. – Запоріжжя, 15–16 травня, 2014. – С. 190.
6. Баранова І. І. Теоретичне та експериментальне обґрунтування застосування сучасних гелеутворювачів природного та синтетичного походження у технології м'яких лікувально-косметичних засобів: Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Харків, 2011. – 304 с.

7. Малкин А. Я., Исаев А. И. Реология: концепции, методы, приложения. – СПб.: Профессия, 2007 – 557 с.

8. Павх О. І. Розробка складу та технології назальної мазі на основі рослинних настоек та ефірних олій: Дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.01. – Тернопіль, 2010. – 188 с.

9. Кобзарь А. И., Гризодуб А. И., Деркач Н. З., Скубко Т. П. Микробиологическая чистота – показатель качества готовых лекарственных форм // Фармаком. – 1995. – № 11–12. – С. 8–12.

10. Anon J. B., Jacobs M. R., Poole M. D. et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2004. – V. 130, N 1 – P. 45.

11. Karlowsky J. A., Draghi D. C., Thornsberry C. et al. Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in two successive respiratory seasons in the US // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2002. – V. 20, N 56 – P. 76–85.

Надійшла до редакції 24. 09. 2014.

В. В. Пуль-Лузан, И. И. Баранова, С. А. Мамедова
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЯ С ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Ключевые слова: стабильность, гель, эфирные масла, контроль качества, срок годности

АННОТАЦИЯ

На этом этапе нами была изучена стабильность геля с целью определения срока годности разрабатываемого препарата как в прохладном месте, так и при комнатной температуре.

Целью нашего исследования было изучение срока годности и стабильности геля согласно разработанному проекту МКК по таким показателям: внешний вид (однородная масса без посторонних примесей), цвет (должен соответствовать цвету геля), запах (должен соответствовать запаху геля), коллоидная стабильность, рН 10%-го раствора геля (должно быть в пределах 5,5–7,0), масса содержимого тубы (допустимое отклонение от номинальной массы $\pm 1,2$ г) и микробиологическая чистота. В качестве объекта исследования были использованы образцы разработанного геля, в состав которого входят эфирные масла имбиря (1%), шалфея мускатного (1%), майорана (0,5%) и чайного дерева (0,5%). Внешний вид, цвет, запах и коллоидная стабильность на протяжении предполагаемого срока хранения были стабильными и соответствовали требованиям МКК. При анализе микробиологической чистоты было установлено, что в исследуемых образцах геля не обнаружено наличие бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Общее количество бактерий максимально не превышает 10 КУО/г. Количество грибов составляет меньше 10 КУО/г. Полученные результаты свидетельствуют о том, что образцы геля соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины по микробиологической чистоте для готовых нестерильных лекарственных средств. Экспериментально доказано, что значение рН было стабильным для всех серий образцов гелей. Масса содержимого тубы была в пределах 30,0–32,0 г.

Проведенные исследования показали, что после centrifугирования не наблюдалось расслоение геля, изменение температуры также не повлияло на стабильность разработанных средств на протяжении 24 месяцев.

Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать срок хранения 2 года в прохладном месте и при комнатной температуре в тубах алюминиевых.

STUDY OF STABILITY OF GEL WITH ESSENTIAL OILS FOR THE TREATMENT OF DISEASES OF
UPPER RESPIRATORY TRACT

Key words: stability, gel, essential oils, quality control, shelf life

ABSTRACT

At this stage, the stability of the gel was studied to determine the shelf life of the developed medicine means both at room temperature and in a cool place.

The goal of our research was to study the shelf life and stability of the gel according to the developed project of ARD on the following parameters: appearance (homogeneous mass without impurities), color (should correspond to the color of the gel), smell (should correspond to the smell of gel), colloid stability (should be stable), the pH of 10% solution of the gel (should be between 5.5–7.0), the weight of the content of tuba (permissible deviation from the nominal weight $\pm 1,2$ g) and microbiological purity. The investigations were made with samples of the developed gel composed of essential oils of ginger (1%), clary sage (1%), marjoram (0.5%) and tea tree oil (0.5%). Appearance, color, odor, and colloidal stability during the expected shelf life were stable and corresponded to the requirements of ARD. During analysis of the microbiological purity of the gel absence of bacteria of the family *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* was proved. Total number of bacteria is not more than 10 CFU/g. Number of fungus is less than 10 CFU/g. The results prove that the gel samples correspond to the requirements of Pharmacopoeia of Ukraine for microbiological purity for non-sterile ready medicines. It was experimentally proved that the pH was stable for all series of samples of the gel. The weight of tuba was within the limits of 30.0–32.0.

Studies showed that after centrifugation was no separation of gels, temperature change also didn't affect the stability of developed medicines during 24 months.

Thus, these data allow us to recommend the shelf life of 2 years in a cool place at room temperature in aluminum tubas.

Електронна адреса для листування з авторами: pul_yika@mail.ru