

**Key words:** homeopathic medicines, pharmaceutical market, extemporaneous production, individual prescribing, intra-pharmacybillets.

*Відомості про авторів:*

*Глуценко Олена Миколаївна* - к.фарм.н., доцент каф. аптечної та промислової технології ліків НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська, 22, тел.: (044) 235-90-66.

УДК: 615.454.2:615.014.4:616.65

© В.І. ГРИЦЕНКО, О.А. РУБАН, 2014

*В.І. Гриценко, О.А. Рубан*

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ "ТАМ-СУЛОПРОСТ" В ПРОЦЕСІ ЗБЕРІГАННЯ

Національний фармацевтичний університет

**Вступ.** Одним з головних показників якості лікарського препарату є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих якостей. Термін придатності препарату залежить від багатьох факторів, при цьому змінення будь якого з них протягом строку зберігання свідчить про негативні процеси, що відбуваються у складі препарату.

**Мета.** Дослідження стабільності супозиторіїв "Тамсулопрост" в процесі зберігання.

**Матеріали і методи.** Об'єктами досліджень стали супозиторії "Тамсулопрост", що містять у своєму складі  $\alpha$  – адреноблокатор тамсулозина гідрохлорид, виготовлені на основі твердого жиру методом виливання. У процесі зберігання супозиторіїв за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і аналітичних методів визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, час розпадання, однорідність, температуру плавлення, рН, вміст тамсулозину гідрохлориду, мікробіологічну чистоту.

**Результати.** Результати проведених досліджень показали, що супозиторії є стабільними при зберіганні у сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі – протягом 1 року, в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці – протягом 2 років. Встановлено режим зберігання супозиторіїв "Тамсулопрост" – у сухому темному місці при температурі 8,0-15,0 0С протягом 2 років.

**Ключові слова:** супозиторії, стабільність, передміхурова залоза.

### ВСТУП

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним з найбільш поширених урологічних захворювань чоловіків. Соціальна значущість і актуальність цієї проблеми підкреслюється демографічними дослідженнями ВООЗ, що свідчать про зростання населення планети у віці старше 60 років, причому його темпи суттєво випереджають зростання чисельності населення вцілому. Симптоми прояви ДГПЗ різні, не носять специфічного характеру і вельми різноманітні. Розвиток гіперплазії простати призводить до різкого погіршення якості життя, розладу сечовипускання, порушення функції нирок, еректильної дисфункції [6].

Виникнення спазму гладком'язових структур простати, шийки сечового міхура і простатичного відділу сечовипускного каналу з'являється внаслідок збільшення функціональної активності  $\alpha$ 1-адренорецепторів. Тому, блокатори  $\alpha$ 1-адренергічних рецепторів являються основною групою лікарських препаратів для лікування симптомів ДГПЗ.

В основі механізму дії адреноблокаторів лежить розслаблення гладкої мускулатури шийки сечового міхура та уретри внаслідок блокади  $\alpha$ 1-адрено-рецепторів. Це найбільш популярна і численна група препаратів. Неселективні блокатори аднорецепторів в даний час не застосовуються. До селективних  $\alpha$ 1-адреноблокаторів належать альфузозин, доксазозин, теразозин.

Тамсулозин належить до групи уроселективних адреноблокаторів. Завдяки цьому здатність тамсулозину впливати на  $\alpha$ 1-аднорецептори в 20 разів перевищує його здатність взаємодіяти з  $\beta$ 1-аднорецепторами, які розташовані в гладких м'язах судин. Саме тому препарат не викликає будь-якого зниження системного артеріального тиску як у пацієнтів з артеріальною гіпертонією, так і у пацієнтів з нормальним початковим артеріальним тиском [4].

Однією з перспективних лікарських форм для лікування захворювань передміхурової залози є супозиторії: вони мають кращу біодоступність, забезпечують терапевтичну дію безпосередньо в простаті. Зважаючи на той факт, що на фармацевтичному ринку повністю відсутні лікарські препарати з  $\alpha$ -адреноблокаторами у формі супозиторіїв, їх розробка і дослідження є актуальним і перспективним напрямком сучасної фармації.

Одним з головних показників якості лікарського препарату є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих якостей. Термін придатності препарату залежить від багатьох факторів, при цьому змінення будь якого з них протягом строку зберігання свідчить про негативні процеси, що відбуваються у складі препарату [2,5].

Стабільність (стійкість) лікарських препаратів і їх якість тісно пов'язані. Дослідження стабільності залежно від різних чинників, встановлення термінів придатності готових препаратів становить одну з найважливіших проблем, розв'язанням якої займаються фахівці різних галузей фармації. Стабільність є важливим показником якості лікарських препаратів, бо забезпечує збереження їх терапевтичних і профілактичних властивостей, у більшості випадків протягом декількох років у процесі зберігання [7].

Під терміном придатності лікарських засобів розуміють період часу, протягом якого вони мають повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і за рівнем якісних і кількісних характеристик відповідати вимогам, що висуваються у нормативній документації [1,3].

**Мета.** Дослідження стабільності супозиторіїв "Тамсулопрост" в процесі зберігання.

### **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Об'єктами досліджень стали супозиторії "Тамсулопрост", що містять у своєму складі  $\alpha$  – адреноблокатор тамсулозина гідрохлорид, виготовлені на основі твердого жиру методом виливання. Супозиторії були закладені на зберігання при двох температурних режимах:

- 1) при температурі (8,0-15,0) °С;
- 2) при температурі (15,0-25,0) °С.

Протягом експерименту супозиторії зберігались у контурних чарункових упаковках з полівінілхлоридної плівки.

У процесі зберігання супозиторіїв за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і аналітичних методів визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, час

## ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКІВ І ОРГАНІЗАЦІЯ ФАРМСПРАВИ

розпадання, однорідність, температуру плавлення, рН, вміст тамсулозину гідрохлориду, мікробіологічну чистоту згідно до ДФУ.

Мікробіологічні дослідження проводили на базі Державної установи «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова».

Кількісне визначення тамсулозину гідрохлориду в препараті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на базі Державної науково-дослідної лабораторії з контролю якості лікарських засобів НФаУ за допомогою аналітичного хроматографа ProStar (Varian, США) відповідно до вимог ДФУ 1-вид, (2.2.29).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники якості зразків супозиторіїв "Тамсулопрост" наведені у таблиці 1. З метою вивчення стабільності розроблених супозиторіїв у процесі зберігання і для встановлення терміну їх придатності нами були виготовлені та закладені на зберігання декілька серій препарату.

Дослідження на відповідність препарату вимогам проекту МКЯ проводили кожні 6 місяців протягом 27 місяців. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм для персонального комп'ютеру – MS Excel та Статистика 6.0. Результати аналізу супозиторіїв закладених на зберігання, наведені у таблицях 2 і 3.

Згідно з отриманими результатами, супозиторії "Тамсулопрост", що були закладені на зберігання при температурі 8,0-15,0 °С, відповідали вимогам МКЯ за всіма показниками якості протягом 27 місяців.

При зберіганні супозиторіїв при температурі 15,0-25,0 °С їх стабільність зберігалась протягом 18 місяців. Після цього терміну зберігання спостерігалось зниження мікробіологічної чистоти препарату.

Таблиця 1

Показники якості супозиторіїв "Тамсулопрост"

Показник якості	Вимоги проекту МКЯ
Опис	Супозиторії білого кольору, однорідні, гладенькі, без запаху
Ідентифікація: Тамсулозина гідрохлорид:	ВЕРХ – метод високоефективної рідинної хроматографії
Середня маса, г	1,59±0,01
рН	Від 5,70 до 5,95
Час розпадання, хв..	Не більше 30
Однорідність	Мають бути однорідними
Температура плавлення, °С	Не більше 37,0
Кількісний вміст в одному супозиторії: тамсулозину гідрохлориду, мг	Від 0,36 до 0,44
Мікробіологічна чистота: Аеробні бактерії, в г Гриби, в 1 г Бактерії роду Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa та Staphylococcus aureus, в 1 г	Не більше 10 <sup>3</sup> Не виявлені Відсутні

Таблиця 2

Результати вивчення стабільності супозиторіїв "Тамсулопрост" у процесі зберігання (температура зберігання 8,0-15,0 °С)

Показник якості за МКЯ	Термін зберігання, міс.					
	Початок	6 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
1	2	3	4	5	6	7
Опис	Супозиторії білого кольору, однорідні, гладенькі, без запаху					
Ідентифікація тамсулозіна гідрохлорид	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса, г	1,603±0,013	1,602±0,011	1,600±0,002	1,592±0,012	1,590±0,002	1,595±0,006
pH	5,90±0,02	5,93±0,02	5,90±0,02	5,95±0,02	5,95±0,02	5,90±0,04
Час розпадання, хв.	7,00±0,03	7,30±0,02	7,50±0,02	7,30±0,02	7,50±0,02	7,20±0,04
Однорідність	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Температура плавлення, °С	34,00±0,08	34,00±0,14	34,30±0,03	34,00±0,16	34,30±0,08	34,50±0,04
Кількісний вміст в одному супозиторії, мг - тамсулозіна гідрохлорид	0,429±0,001	0,419±0,001	0,398±0,001	0,390±0,003	0,389±0,001	0,379±0,001
Мікробіологічна чистота	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Таблиця 3

Результати вивчення стабільності супозиторіїв "Тамсулопрост" у процесі зберігання (температура зберігання 15,0-25,0 °С)

Показник якості за МКЯ	Термін зберігання, міс.					
	Початок	6 міс.	12 міс.	18 міс.	24 міс.	27 міс.
1	2	3	4	5	6	7
Опис	Супозиторії білого кольору, однорідні, гладенькі, без запаху					
Ідентифікація тамсулозіна гідрохлорид	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Середня маса, г	1,604±0,009	1,603±0,007	1,600±0,008	1,600±0,004	1,597±0,011	1,596±0,003
pH	5,90±0,02	5,92±0,02	5,89±0,03	5,89±0,02	5,87±0,04	5,70±0,03
Час розпадання, хв.	7,00±0,02	7,50±0,02	8,00±0,04	8,50±0,08	8,70±0,03	8,75±0,01
Однорідність	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Температура плавлення, °С	34,00±0,06	34,30±0,02	34,50±0,02	34,60±0,02	34,65±0,03	34,68±0,02
Кількісний вміст в одному супозиторії, мг - тамсулозіна гідрохлорид	0,418±0,003	0,400±0,003	0,390±0,002	0,370±0,002	0,360±0,001	0,359±0,003
Мікробіологічна чистота	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Не відповідає	Не відповідає

Отримані результати показали, що досліджувані супозиторії є стабільними при зберіганні у сухому, захищеному від світла місці при кімнатній температурі – протягом 1 року, в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці – протягом 2 років. Оскільки зберігання препарату в умовах прохолодного місця сприяє збереженню якості та стабільності супозиторіїв протягом більш тривалого строку, саме такий спосіб зберігання є пріоритетним.

Отже, за результатами проведених досліджень, рекомендований режим зберігання супозиторіїв "Тамсулопрост" – у сухому темному місці при температурі 8,0-15,0 °С протягом 2 років.

### **ВИСНОВКИ**

1. Проведено дослідження стабільності супозиторіїв "Тамсулопрост" в процесі зберігання.

2. Експериментально доведено, що досліджувані супозиторії є стабільними при зберіганні в сухому, захищеному від світла, прохолодному місці – протягом 2 років. За таких умов опрацьовано наступні показники якості: зовнішній вигляд, середня маса, рН, час розпадання, однорідність, температура плавлення, кількісний вміст в одному супозиторії, мікробіологічна чистота.

3. Результати проведених досліджень показали, що всі показники якості препарату вкладаються в норми, зазначені розробленим проектом методик контролю. Встановлений режим зберігання супозиторіїв "Тамсулопрост" – у сухому темному місці при температурі 8,0-15,0 °С протягом 2 років.

### **Література**

1. Богуцька О.Є. Визначення стабільності настойки «Гретавоск» / Богуцька О.Є. // Вісник фармації. – 2012. – №1 (69). – С. 42–46.

2. Ляпунов Н.А. Актуальные вопросы хранения лекарственных средств в аптечных учреждениях / Ляпунов Н.А. // Аптека. – 2011. – №804 (33). – С. 12–16.

3. Михайленко В.В. Розробка методик аналізу та вивчення стабільності гелю «Апіарт» / Михайленко В.В., Тихонов О.І., Черненко В.П. // Вісник фармації. – 2011. – №4 (68). – С. 28–30.

4. Тиктинский О.Л. Андрология / О.Л. Тиктинский, С.Н. Калинина, В.В. Михайличенко. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2010. – С. 504-520.

5. Тихонов О.І. Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» у процесі зберігання / Тихонов О.І., Ковальова О.О. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №3 (10). – С. 88-90.

6. Barry S.J. The development of human benign prostatic hyperplasia with age / D.S. Coffey, P.C. Walsh etc. // J. Urol. – 2004. – Vol. 132. – P. 474-479.

7. Jasinska M. Stability studies of expired tablets of metoprolol tartate and propranolol hydrochloride / Jasinska M, Karwowski B, Orszulak D. / Jasinska M. // Acta Palaniae Pharmaceutica Drug Research. – 2009. – Vol.66. – P. 697–701.

**В.И. Гриценко, Е.А. Рубан**

## **Исследование стабильности суппозиторий "Тамсулопрост" в процессе хранения**

**Национальный фармацевтический университет**

**Вступление.** Одним из главных показателей качества лекарственного препарата является стабильность его физико-химических, фармакологических

и потребительских характеристик. Срок годности препарата зависит от многих факторов, при этом изменение любого из них на протяжении срока годности свидетельствует о негативных процессах, которые происходят в составе препарата.

**Цель.** Исследование стабильности суппозиториев "Тамсулопрост" в процессе хранения.

**Материалы и методы.** Объектами исследований стали суппозитории "Тамсулопрост", которые содержат в своем составе  $\alpha$  – адrenoблокатор тамсулозина гидрохлорид, изготовленные на основе твердого жира методом выливания. В процессе хранения суппозиториев при помощи физических, физико-химических, фармако-технологических, микробиологических и аналитических методов определяли следующие показатели: внешний вид, среднюю массу, время распадаемости, однородность, температуру плавления, pH, содержание тамсулозина гидрохлорида, микробиологическую чистоту.

**Результаты.** Результаты проведенных исследований показали, что суппозитории являются стабильными при хранении в сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре – в течение 1 года, в сухом, защищенном от света, прохладном месте – в течение 2 лет. Установлен режим хранения суппозиториев "Тамсулопрост" – в сухом темном месте при температуре 8,0-15,0 0С в течение 2 лет.

**Ключевые слова:** суппозитории, стабильность, предстательная железа.

*V.I. Gritsenko, O.A. Ruban*

## **Studying the stability of "Tamsuloprost" suppositories during storage**

**National University of Pharmacy**

**Introduction.** One of the main indicators of the drug quality is the stability of its physical and chemical, pharmacological and consumer characteristics. The expiration date depends on many factors, while any change of them when storing indicates the negative processes occurring in the preparation composition.

**Objective.** Studying the stability of "Tamsuloprost" suppositories during storage.

**Materials and methods.** The objects of the research became the "Tamsuloprost" suppositories which contain an  $\alpha$  - adreno blocker Tamsulosin hydrochloride in their composition, and were made from solid fat by moulding. There were determined the following indicators: appearance, average weight, disintegration time, homogeneity, melting point, pH, Tamsulosin hydrochloride content, microbiological purity by means of physical, physical and chemical, pharmaco-technological, microbiological and analytical methods during storage of the suppositories.

**Results.** The studies showed the suppositories to be stable within 1 year when storing in a dry, dark place, at room temperature, and within 2 years when storing in a dry, dark and cool place. The mode for storing "Tamsuloprost" suppositories was established to be within 2 years in a dry, dark place, at a temperature of 8,0-15,0 0C.

**Key words:** suppositories, stability, prostate.

### ***Відомості про авторів:***

***Гриценко Віта Іванівна*** – к.фарм.н., доцент кафедри заводської технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-88-52.

***Рубан Олена Анатоліївна*** – д.фарм.н., професор, зав. кафедри заводської технології ліків НФаУ. Адреса: Харків, вул. Блюхера, 4, тел.: (0572) 67-88-52.