



О.І. Тихонов, О.О. Ковальова

## Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» у процесі зберігання

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** стабільність, термін придатності, лікарський препарат, показники якості.

**Ключевые слова:** стабильность, срок годности, лекарственный препарат, показатели качества.

**Key words:** stability, shelf life, medicine, index of quality.

На основі фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних досліджень встановлено термін придатності та умови зберігання препарату для ветеринарної медицини «Антисепт-Апі».

На основании физических, физико-химических, фармако-технологических и биологических исследований установлен срок годности и условия хранения препарата для ветеринарной медицины «Антисепт-Апи».

Based on conducted physical, physical and chemical and pharmaco-technological, biological researches the shelf live term, condition of storage of medicine for veterinary medicine «Antysept-Api» were determined.

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 [1,5].

Стабільність є важливим показником якості лікарських препаратів, бо забезпечує збереження їх терапевтичних і профілактичних властивостей, у більшості випадків протягом декількох років у процесі зберігання. Стабільність має бути об'єктом пильної уваги на етапах розробки і реєстрації препаратів, оскільки цей показник не перевіряється на серійній продукції в межах вихідного, споживчого чи державного контролю якості.

Критерієм стабільності є збереження якості лікарських препаратів. Зменшення кількісного вмісту фармакологічно активної речовини в препараті підтверджує його нестійкість. Цей процес характеризується константою швидкості розкладання діючих речовин [3,4].

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, відповідно до якої були випущені та зберігались готові препарати.

Після закінчення терміну придатності лікарські засоби не можуть бути використані без переконтролю якості та відповідної зміни встановленого терміну придатності. Існує певний зв'язок між поняттям «термін придатності», що має часовий сенс, і поняттям «стабільність», що зумовлює якість лікарського засобу (його стійкість) [3,8].

Розкладання лікарських речовин можна встановити на вигляд. Проте утворення продуктів розкладання не завжди супроводжується помітним зниженням фармакологічної активності. Це пояснюється тим, що зовнішні зміни можуть бути викликані розкладанням незначної кількості діючих речовин з утворенням нетоксичних або індивергентних продуктів розкладання. Нормативна документація допускає певну кількість таких домішок у лікарських речовинах.

Стабільність – одна з найважливіших характеристик лікарського засобу. Підприємство медичної та ветеринарної промисловості повинне гарантувати вміст терапевтичної дози діючих речовин у лікарській формі протягом певного терміну зберігання при певних умовах зберігання [3].

### Мета роботи

Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» в процесі зберігання.

### Матеріали і методи дослідження

На кафедрі аптечної технології ліків ім. Д.П. Сала сумісно з Харківською державною біологічною фабрикою під керівництвом акад. УАН, д. фарм. н., засл. проф. О.І. Тихонова розроблено ветеринарні піноутворюючі палички для лікування ендометритів у великої рогатої худоби «Антисепт-Апі». Препарат у якості діючих речовин містить ципрофлоксацину гідрохлорид і фенольні сполуки настойки прополісу 20%.

Палички закладені на зберігання при кімнатній температурі (15–25°C) у двох видах упаковки: контурно-чарунковій упаковці на основі плівки ПВХ (ГОСТ 25250-88) і фольги алюмінієвої друкарської лакованої (ТУ 48–21–27088 або ГОСТ 745–79) та пластмасовому контейнері.

У процесі зберігання паличок за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних і біологічних методів визначали наступні показники: зовнішній вигляд, середню масу, розпадання, вміст тальку та аеросилу, стираність, стабільність піни, кількість піни, утвореної при розпаді палички, однорідність вмісту, мікробіологічну чистоту згідно до ДФУ.

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

Для якісного виявлення фенольних сполук настойки прополісу 20% у препараті «Антисепт-Апі» застосовували класичні реакції ідентифікації: ціанідинову пробу за Бріантом, з розчином свинцю (II) ацетату основного, з 10% спиртовим розчином натрію гідроксиду та з 5% розчином заліза (III) хлориду. Ідентифікацію хлорид-іону ципрофлоксацину гідрохлориду в препараті проводили

згідно ДФУ 1-е вид., доп. 2, С. 587 (з фільтрувальним папером, просякнутим 0,1 мл розчином дифенілкарбазиду Р) [2].

Кількісне визначення фенольних сполук настойки прополісу 20% у препараті проводили за допомогою УФ-спектроскопії з подальшою комп'ютерною обробкою результатів дослідження за допомогою програмного забезпечення «Спектр» для «Windows». Вимірювали оптичну густину розчину досліджуваного зразку препарату на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі (290±2 нм), використовуючи як розчин порівняння спирт етиловий 96%.

Кількісне визначення ципрофлоксацину гідрохлориду в препараті проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) згідно ДФУ, 1-вид,

доп. 2., с. 587–589 на рідинному хроматографі фірми «GILSTON» (Франція) з подальшою комп'ютерною обробкою результатів дослідження за допомогою програми «МультиХром» для «Windows» [6,7].

Як об'єкти досліджень використовували спиртовий розчин розтертого порошку 20 паличок «Антисепт-Апі».

Досліджували зразки препарату кожні 3 місяці у порівнянні з вихідними даними. Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з ДФУ (n=5).

**Результати та їх обговорення**

Експериментальні результати вивчення стабільності препарату «Антисепт-Апі» та обґрунтування вибору раціональної упаковки при температурі 15–25°C наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Результати вивчення стабільності паличок «Антисепт-Апі» у процесі зберігання в контурно-чарунковій упаковці при температурі 15–25°C**

Найменування показників (норми за проектом МКЯ)	Первинний аналіз	Термін зберігання, міс.								
		3	6	9	12	15	18	21	24	27
Опис	Палички циліндричної форми з заокругленими кінцями від білого до світло-жовтого кольору									
Ідентифікація: ципрофлоксацину гідрохлорид	Фільтрувальний папір, просякнутий 0,1 мл розчином дифенілкарбазиду Р забарвлюється у фіолетово-червоний колір (хлориди)									
фенольні сполуки настойки прополісу	У випробуваному розчині УФ-спектр поглинання розчину препарату у діапазоні від 220 до 320 нм має максимум при довжині хвилі 290±2 нм З розчином свинцю (II) ацетату основного утворюється осад світло-жовтого кольору Зі спиртовим 5% розчином заліза (III) хлориду утворюється буро-зелене забарвлення									
Середня маса (від 4,75 до 5,25 г)	5,01±0,05	5,00±0,05	5,00±0,05	5,00±0,05	5,00±0,05	5,00±0,05	5,00±0,05	4,97±0,05	4,97±0,05	4,97±0,05
Розпадання (не більше 15 хв)	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1	13±1
Тальк (не більше 2%)	Відповідає									
Аеросил (не більше 3%)	Відповідає									
Стираність (не більше 1%)	0,80±0,01	0,79±0,02	0,80±0,03	0,80±0,02	0,80±0,03	0,80±0,04	0,80±0,03	0,80±0,02	0,80±0,03	0,80±0,03
Стабільність піни (не менше 15 хв.)	19,0±1,0	19,0±1,0	18,8±1,1	18,6±1,2	18,1±1,0	17,7±1,4	17,6±1,0	17,1±1,0	17,0±1,1	17,0±1,1
Кількість піни, утвореної при розпаданні палички, (не менше 150 мл)	180±1	180±1	178±1	175±1	170±2	168±1	166±1	164±1	162±1	162±1
Однорідність вмісту (від 85 % до 115 %)	Відповідає									
Мікробіологічна чистота, КУО в 1 г: (бактерій і грибів не більше 10 <sup>2</sup> ) не має бути <i>Staphylococcus aureus</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<10 <sup>2</sup>									
	Не виявлено									
Кількісний вміст: ципрофлоксацину гідрохлориду в паличці (від 0,190 до 0,210 г)	0,197±0,003	0,197±0,003	0,195±0,002	0,194±0,001	0,195±0,002	0,195±0,003	0,196±0,004	0,195±0,004	0,196±0,005	0,195±0,004
суми фенольних сполук настойки прополісу (не менше 0,02 г/паличку)	0,024±0,002	0,024±0,002	0,023±0,001	0,023±0,002	0,024±0,003	0,023±0,002	0,024±0,003	0,022±0,001	0,022±0,001	0,023±0,002

Встановлено, що в процесі зберігання палички «Антисепт-Апі» у контурно-чарунковій упаковці при температурі 15–25°C мали незмінні фізичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні та біологічні показники якості, значення яких вкладається у норми, встановлені за розробленим проектом методів контролю якості на препарат «Антисепт-Апі».

Палички дають чіткі позитивні реакції на фенольні сполуки настойки прополісу 20% та на хлорид-іон (ципрофлоксацину гідрохлорид).

Кількісний вміст діючих речовин коливається в межах помилки вимірювань протягом двох років зберігання при температурі 15–25°C. Палички «Антисепт-Апі» відповідають вимогам ДФУ до мікробіологічної чистоти (клас 2).

У процесі зберігання паличок у пластмасових контейнерах при температурі 15–25°C спостерігається зміна зовнішнього вигляду, середньої маси, розпадання, погіршуються показники піноутворення, що вказує на

недостатню герметичність цього виду упаковки (у пластмасові контейнери потрапляє волога, що призводить до поступового руйнування ТЛФ).

#### Висновки

Експериментально доведено, що ветеринарні палички «Антисепт-Апі» стабільні протягом двох років при зберіганні у контурно-чарунковій упаковці при температурі 15–25°C. За таких умов опрацьовано показники якості (зовнішній вигляд, середня маса, розпадання, вміст тальку й аеросилу, стираність, стабільність піни, кількість піни, утвореної при розпаді палички, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, якісний і кількісний вміст діючих речовин) препарату вкладаються в норми, зазначені розробленим проектом методів контролю якості на препарат.

**Перспективи подальшої роботи** полягають в оформленні ресстраційного досьє з подальшим впровадженням ветеринарного препарату в промислове виробництво.

#### Список літератури

1. *Богуцька О.Є.* Визначення стабільності настойки «Гретаваоск» / Богуцька О.Є. // Вісник фармації. – 2012. – №1 (69). – С. 42–46.
2. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х.: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. *Ляпунов Н.А.* Актуальные вопросы хранения лекарственных средств в аптечных учреждениях / Ляпунов Н.А. // Аптека. – 2011. – №804 (33). – С. 12–16.
4. *Михайленко В.В.* Розробка методик аналізу та вивчення стабільності гелю «Апі-арт» / Михайленко В.В., Тихонов О.І., Черненко В.П. // Вісник фармації. – 2011. – №4 (68). – С. 28–30.
5. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін.; за ред. І.М. Перцева. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
6. Allometric analysis of ciprofloxacin and enrofloxacin pharmacokinetics across species / S.K. Cox, M.B. Cottrell, L. Smith et al. // J. vet. Pharmacol. Therap. – 2004. – Vol. 27. – P. 139–146.
7. Analysis of quinolones residues in edible animal products / J.A. Herna'ndez-Arteseros, J. Barbosa, R. Compan'õ et al. // J. Chromatogr. – 2002. – Vol. 945. – P. 1–24.
8. *Jasinska M.* Stability studies of expired tablets of metoprolol tartate and propranolol hydrochloride / Jasinska M, Karwowski B, Orszulak D. // Acta Palaniae Pharmaceutica-Drug Research. – 2009. – Vol.66. – P. 697–701

#### Відомості про авторів:

Тихонов О.І., академік Української АН, д. фарм. н., професор каф. аптечної технології ліків НФаУ.  
Ковальова О.О., к. фарм. н., асистент каф. аптечної технології ліків НФаУ.

Надійшла в редакцію 06.06.2012 р.