

ВСТАНОВЛЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАН У II ФАЗІ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ

Ключові слова: термін придатності, стабільність, специфікаційна характеристика

Одним з важливих показників якості лікарських препаратів є термін придатності, упродовж якого не відбуваються зміни їхніх специфікаційних характеристик.

Під час вивчення терміну придатності лікарського засобу необхідно, в першу чергу, обґрунтувати вибір контейнера, тому що від нього залежать й умови зберігання препарату. В промислових умовах найбільш розповсюдженим видом тари для м'яких лікарських засобів є алюмінієві туби, що забезпечують герметичність в процесі тривалого зберігання. Вони мають певні переваги порівняно з іншими видами упаковки – механізація та автоматизація процесу, герметичність тощо. Однак в умовах екстемпорального виробництва (виготовлення) мазі актуальним є використання скляної тари, яку, на відміну від полімерних контейнерів, можна застосовувати для зберігання більшості лікарських засобів з різними фізико-хімічними властивостями [1, 2, 6].

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була опрацьована мазь з метронідазолом, клотримазолом, метилурацилом для лікування ран у II фазі ранового процесу.

Вивчення стабільності здійснювали на п'яти серіях мазі, розфасованої у банки із дроту жовтогарячого скла типу БДС-10-27,5-ОС-1 або БДС-20-27,5-ОС-1 (ТУ 64-2-239-79) з кришками типу 1,2 (ОСТ 64-2-87-81).

Термін зберігання мазі визначали за трьох температурних режимів – в кімнатних умовах (15–25 °С), в холодильнику (2–8 °С), у прохолодному місці (8–15 °С) [3, 4, 5].

Одразу після приготування і через кожні 6 міс упродовж 27 міс зберігання вивчали специфікаційні характеристики мазі: органолептичні і фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах, рН), якісне і кількісне визначення діючих речовин, середню масу вмісту упаковки, однорідність, герметичність.

Також виконано дослідження щодо визначення антимікробної активності та мікробіологічної чистоти мазі протягом терміну зберігання за різних умов зберігання. Використовували такі тест-культури: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Результати дослідження та обговорення

Результати експериментального дослідження стабільності опрацьованого м'якого лікарського засобу за різних температурних режимів через 27 міс зберігання наведено в табл 1.

Результати вивчення стабільності препарату інших досліджуваних серій були ідентичними, ідентичними були також результати досліджень специфікаційних характеристик мазі через 3 міс і кожні 6 міс упродовж 27 міс зберігання. Виходячи з цього, в таблиці наведено результати досліджень мазі серії 060210 через 27 міс зберігання за різних температурних режимів.

Стабільність мазі за різних умов зберігання (серія 060210)

Термін зберігання, міс	Опис	Ідентифікація			Однорідність	рН	Розмір частинки, мкм	Маса вмісту контейнера, г	Кількісний вміст, мг/г		
		метронідазол	метилурацил	клотримазол					метронідазол	метилурацил	клогримазол
Специфікація	Білого кольору, однорідної консистенції, без запаху	На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку метилурацилу, метронідазолу має збігатися з часом утримання піку метилурацилу, метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$	На хроматограмі дослідного розчину мають виявлятися основні плями на рівні розчину порівняння, що відповідають по розміру і забарвленню (рожево-фіолетове забарвлення)	Має бути однорідною без видимих частинок або ознак нестабільності	5,5–6,5	90–110	28,8 – 31,2		9–11	27–33	7,2–8,8
Зберігання за температури 15–25 °С											
27 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,8 \pm 0,05	Відповідає	Відповідає	Відповідає	9,8 \pm 0,1	27,6 \pm 0,05	7,8 \pm 0,1
Зберігання за температури 8–15 °С											
27 міс	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,9 \pm 0,03	Відповідає	Відповідає	Відповідає	9,7 \pm 0,1	27,5 \pm 0,1	7,8 \pm 0,1
Зберігання за температури 2–8 °С											
27 міс зберігання	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	5,8 \pm 0,05	Відповідає	Відповідає	Відповідає	9,8 \pm 0,2	27,8 \pm 0,05	7,9 \pm 0,1

Аналіз отриманих даних свідчить, що мазь, яка зберігалась як за умов прохолодної температури, в холодильнику, так і за кімнатної температури, витримувала тести за всіма показниками упродовж 27 міс зберігання.

Протимікробна активність (табл. 2) протягом усього терміну зберігання не змінювалася, мікробіологічна чистота препарату відповідала вимогам ДФУ. Таким чином, зберігати розроблений препарат можна у скляних контейнерах за температури від 2 до 25 °С. За таких умов зберігання термін придатності препарату становить 2 роки.

Т а б л и ц я 2

Антимікробна активність мазі у процесі зберігання

Термін зберігання, міс	Діаметр зон пригнічення росту тест-культур (мм)					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 885/653
Зразки, що зберігались у прохолодному місці						
Початок	31,6±0,01	13,5±0,04	23,1±0,03	14,6±0,07	31,6±0,03	11,0±0,01
6	28,8±0,03	13,1±0,01	20,6±0,03	13,3±0,01	24,6±0,05	11,3±0,03
12	26,5±0,01	14,0±0,02	23,7±0,02	14,2±0,03	26,3±0,10	11,1±0,07
18	29,8±0,02	13,5±0,03	20,8±0,01	14,0±0,02	24,8±0,02	11,0±0,05
24	28,6±0,05	12,5±0,03	21,0±0,05	17,6±0,02	24,3±0,01	11,3±0,02
27	29,5±0,04	15,0±0,05	27,7±0,07	16,2±0,07	30,8±0,13	11,5±0,01
Зразки, що зберігалися за кімнатної температури						
Початок	31,6±0,03	13,5±0,10	23,1±0,01	14,6±0,07	31,6±0,02	11,0±0,01
6	28,8±0,01	13,1±0,01	20,6±0,05	13,3±0,01	24,6±0,02	11,3±0,11
12	26,5±0,10	14,0±0,02	23,7±0,03	14,2±0,10	26,3±0,06	11,1±0,02
18	29,8±0,05	13,5±0,02	20,8±0,21	14,0±0,02	24,8±0,01	11,0±0,06
24	28,6±0,03	12,5±0,01	21,0±0,05	17,6±0,03	24,3±0,03	11,3±0,01
27	29,5±0,02	15,0±0,05	27,7±0,10	16,2±0,05	30,8±0,07	11,5±0,05

Також нами проведено дослідження щодо періодичного контролю мікробіологічної чистоти мазі в процесі зберігання. Встановлено, що препарат відповідає вимогам ДФУ: в 1 г препарату не більше ніж 100 бактерій, в тому числі дріжджових та плісневих грибів (сумарно); не виявлено бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

Встановлено, що опрацьований лікарський засіб упродовж 27 міс зберігання за фармакотехнологічними показниками, антимікробною активністю та мікробіологічною чистотою відповідає вимогам ДФУ. На основі проведених досліджень запропоновано специфікацію мазі, наведену в табл. 3.

Специфікація мазі з метилурацилом, метронідазолом та клотримазолом

Назва розділу	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Білого кольору, однорідної консистенції. Не має ознак фізичної нестабільності (агрегація частинок, коалесценція, коагуляція, розшарування)	Візуально
Однорідність	Повинні бути однорідними	ДФУ I, с. 507, доповнення 1
pH	Від 5,5 до 6,5 (5% розчин)	ДФУ I, 2.2.3
Маса вмісту упаковки	Маса вмісту має бути від 28,8 г до 31,2 г ($\pm 4\%$, граничні межі)	ОСТ 64-492-85 Ваговий метод
Ідентифікація		
Метилурацил	На хроматограмі випробувального розчину, час утримання піку метилурацилу, метронідазолу має збігатися з часом утримання піку метилурацилу, метронідазолу на хроматограмі розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$	Метод ВЕРХ
Метронідазол		
Клотримазол	На хроматограмі дослідного розчину мають виявлятися основні плями на рівні розчину порівняння, що відповідають по розміру і забарвленню (рожево-фіолетове забарвлення)	ТШХ
Кількісне визначення		
Метронідазол	9–11 мг / г	Метод ВЕРХ, ДФУ I, 2.2.29
Метилурацил	27–33 мг/г	
Клотримазол	7,2–8,8 мг/г	УФ-спектроскопія
Герметичність упаковки	Має бути герметичною	ДФУ I, с. 507, доповнення 2

Таким чином, випробування стабільності мазі за різних умов зберігання, що проведені за показниками опис, ідентифікація, однорідність, рН, розмір частинок, маса вмісту, кількісне визначення діючих речовин, антимікробна активність та мікробіологічна чистота засвідчують відповідність показників апробованого м'якого лікарського засобу до встановлених специфікаційних характеристик.

ЛІТ Е Р А Т У Р А

1. Бондаренко О. В., Казаринов Н. А., Пашичева Р. А., Рабитына М. В. Разработка состава и выбор рациональной лекарственной формы комбинированного препарата на основе растительного сырья // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. Зб. наук. статей, Вип. XV, Т. 2, – Запоріжжя: Вид. ЗДМУ, 2006. – С. 306–311.

2. Гладішев В. В., Федорчук В. В., Баранова Г. І. та ін. Розробка гелю з новим антисептичним препаратом полігексаметиленгуанідину фосфатом // Вісн. фармації. – 2002. – № 2 (30). – С. 58–59.

3. Державна фармакопея України., Вид. I / Під. ред. Георгієвського В. П. –Харків: РІРЕГ. – 2001. – 531 с.

4. Державна фармакопея України, Вид. I, Доп. 1 / Під. ред. *Георгієвського В. П.* – Харків: РІРЕГ. – 2004. – 492 с.
5. Державна фармакопея України, Вид. I, Доп. 2 / Під. ред. *Гризодуба О. І.* – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 617 с.
6. *Кондратюк Н. А., Лар'яновська Ю. Б., Куценко Т. О.* Дослідження впливу нових комбінованих супозиторіїв на морфологічний стан прямої кишки щурів при експериментальному проктиті // *Клін. фармація.* – 2009. – № 3. – С. 39–42.

Надійшла до редакції 29. 04. 2013.

В. В. Руденко

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев*

УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ МЯГКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН ВО II ФАЗЕ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА

Ключевые слова: срок годности, стабильность, спецификационные характеристики

А Н Н О Т А Ц И Я

Проведены исследования по установлению срока годности мягкого лекарственного средства в форме мази для лечения ран во II фазе раневого процесса. Испытания осуществляли в течении 27 мес хранения при температурном режиме 15–25 °С; 2–8 °С и 8–15 °С. Испытания стабильности мази при различных условиях хранения проведены по следующим показателям: описание, идентификация, однородность, рН, размер частиц, количественное определение, противомикробная активность и микробиологическая чистота. Установлено соответствие показателей апробированного мягкого лекарственного средства приведенным в спецификации.

V. Rudenko

National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv

ESTABLISHMENT THE PERIOD OF VALIDITY OF SOFT DRUG FOR THE
TREATMENT OF WOUNDS IN THE SECOND PHASE OF PROCESS

Key words: use-by, stability, specification date

A B S T R A C T

Investigations to establish the shelf-life of soft drug in the form of an ointment to treat wounds in the II phase of wound healing. Studies carried out after 27 months storage at temperature 15–25 °C, 2–8 °C, 8–15 °C. Stability studies ointment in different storage conditions conducted on the following parameters: description, identification, homogeneity, pH, particle size, quantification, antimicrobial activity and microbiological purity. The correspondence of proven performance of soft drug to set the indicators for specification characteristics.

Електронна адреса для листування з авторами: xrudenko@bigmir.net