

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ОПРАЦЬОВАНОГО ДВОКОМПОНЕНТНОГО КРЕМУ КЛОТРИКАРБ

Ключові слова: крем, клотримазол, сечовина, стабільність, технологічна якість

Одним із головних показників якості лікарських засобів (ЛЗ) є стабільність його фізико-хімічних, фармакологічних і споживчих характеристик. Термін придатності ЛЗ залежить від багатьох факторів, при цьому змінення будь-якого з них протягом терміну зберігання свідчить про негативні процеси, що відбуваються у складі препарату [1, 2]. Тому дослідження стабільності та встановлення терміну придатності ЛЗ є одним із важливих завдань фармацевтичної розробки. Під час розроблення складу нового ЛЗ термін придатності визначають експериментально шляхом періодичного оцінювання показників якості, закладених у специфікації, відповідно до розробленої нормативно-технічної документації (НТД) [3].

У фармацевтичній промисловості для м'яких лікарських засобів (МЛЗ) найчастіше використовують алюмінієві туби з мембраною, які забезпечують герметичність у процесі тривалого зберігання. Вони не пропускають вологу, повітря, УФ-проміння, перешкоджають мікробній контамінації у процесі користування. Туби з алюмінію в процесі виробництва, наповнення і закупорювання легше піддаються механізації і автоматизації, окрім того МЛЗ повністю заповнюють їхній об'єм [4].

Також доступним засобом для зберігання та транспортування ЛЗ є тара і упаковка з полімерних матеріалів. Полімерні матеріали для упаковки ЛЗ мають бути нетоксичними, хімічно індиферентними відносно ЛЗ, непроникливі для мікроорганізмів, газів, водяної пари [5–7].

Сьогодні в аптечних умовах під час виготовлення ЛЗ широко використовують пластмасову тару, враховуючі її зручність, наявність різного об'єму та економічну доцільність. Тому вважали за доцільне вивчити стабільність опрацьованого МЛЗ як у тубах, так і в пластмасових контейнерах.

Співробітниками кафедри фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика розроблено крем на основі клотримазолу та сечовини для лікування грибкових уражень, що ускладнені кератозом, під умовною назвою Клотрикарб [8].

Метою цього дослідження було вивчення стабільності опрацьованого крему та встановлення терміну його придатності.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження був ЛЗ Клотрикарб – крем на емульсійній основі типу масло/вода (м/в) з вмістом клотримазолу (1%) та сечовини (5%).

Вивчення стабільності опрацьованого ЛЗ здійснювали на п'яти серіях кожного препарату, розфасованого в туби алюмінієві по 20 г (ТУ У 25463020-01-98) із внутрішнім лаковим покриттям Расіас 11015-000, а також у контейнери пластмасові з кришками для ЛЗ та харчових добавок (ТУ У 23455985-001-97).

Зразки опрацьованого ЛЗ зберігали протягом 24 міс (на момент оформлення статті) у природних умовах за різних температур, визначених Державною фармакопесю України (ДФУ).

Якість МЛЗ у процесі зберігання оцінювали органолептичними, фізико-хімічними та мікробіологічними методами аналізу. Визначали специфікаційні характеристики опрацьованого ЛЗ: однорідність, відсутність розшарування, запах, колір, ідентифікація та кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів, середня маса вмісту упаковки, рН водних розчинів. Вивчали термо- та колоїдну стабільність [9, 10]. Контроль ЛЗ здійснювали згідно з рекомендаціями та методами ДФУ [11], розробленою НТД [12] та іншими нормативними документами.

Ідентифікацію та кількісний вміст клотримазолу виконували методом ВЕЖХ на хроматографі Agilent 1200 з діодно-матричним детектором (США). Ідентифікацію сечовини визначали реакцією забарвлення, а кількісний вміст – методом титриметрії (ДФУ).

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали згідно з ДФУ.

Зразки, які зберігали, досліджували кожні 3 місяці.

Додатково виконували структурно-механічні дослідження за допомогою ротаційного віскозиметра Reotest-2 (США) с циркуляційним водяним обігрівачем, а саме визначали структурну в'язкість, площу петлі гістерезису, механічну стабільність (МС) та коефіцієнт динамічного розрідження (Kd) [13].

Результати дослідження та обговорення

Результати експериментального дослідження стабільності опрацьованого крему Клотрикарб, закладеного у алюмінієві туби (серія 060913), за різних умов зберігання наведено в табл. 1. Результати вивчення стабільності крему, що зберігали в пластмасовому контейнері, були аналогічними.

Аналіз одержаних даних свідчить про те, що зразки МЛЗ, які зберігали в різних умовах, витримували тести за всіма показниками специфікації.

Зовнішній вигляд відповідав зазначеному в специфікації – крем білого кольору, без запаху, відсутні ознаки фізичної нестабільності (розшарування, коагуляція тощо).

Експериментальні дослідження щодо стійкості емульсійних систем до перепадів температури (термічна стабільність) та центрифугування (колоїдна стабільність) характеризують їхню стабільність. Одержані нами результати свідчать, що опрацьований МЛЗ різних серій є колоїдно- та термостабільним.

Також упродовж усього терміну зберігання маса вмісту туби була не менше 20,0 г.

Одним із важливих показників, що характеризують стабільність МЛЗ, є рН. Із цією метою нами було вивчено рН водного розчину опрацьованого крему і встановлено, що залежно від серії водневий показник знаходиться у межах, визначених специфікацією, протягом усього терміну зберігання.

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту клотримазолу здійснювали методом ВЕЖХ на хроматографі Agilent 1200 з діодно-матричним детектором (США). Ідентифікацію сечовини виконували реакцією забарвлення, а кількісний вміст – методом титриметрії (ДФУ).

Кількісний вміст діючих речовин в опрацьованому кремні (серія 060913) знаходиться в допустимих межах ($\pm 5\%$) (табл. 2).

Т а б л и ц я 1

Результати вивчення стабільності лікарського засобу «Клотрикарб» у процесі зберігання в тубах

Показник	Норма специфікації	Термін зберігання, міс				
		3	6	12	18	24
<i>Зберігання в тубах за температури 8–15 °С</i>						
Опис	Крем білого кольору, без запаху	В	В	В	В	В
РН	5,5–7,0	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,2	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,3
Однорідність	Однорідний	В	В	В	В	В
Ідентифікація						
Клотримазол	Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка	В	В	В	В	В
Сечовина	З розчиню п-диметиламінобензалдегіда з конц. 20 г/л в розбавленій хлористоводневій к-ті спостерігається поява жовтого забарвлення	В	В	В	В	В
Кількісний вміст						
Клотримазол	9,50–10,50 мг/г	9,93 ± 0,2	9,96 ± 0,2	9,83 ± 0,1	9,81 ± 0,4	9,75 ± 0,2
Сечовина	47,5–52,5 мг/г	51,3 ± 0,1	51,5 ± 0,1	49,5 ± 0,1	48,5 ± 0,1	48,6 ± 0,1
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10 ² КОЕ/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 ¹ КУО/г; <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> не допускається в 1 г	В	В	В	В	В
Маса вмісту контейнеру	Не менше 20,0 г	20,09 ± 0,19	20,12 ± 0,24	20,32 ± 0,28	20,62 ± 0,24	20,32 ± 0,28
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В
<i>Зберігання в тубах за температури 15–25 °С</i>						
Опис	Крем білого кольору, без запаху	В	В	В	В	В
РН	5,5–7,0	6,5 ± 0,2	6,5 ± 0,3	6,6 ± 0,1	6,5 ± 0,2	6,6 ± 0,2
Однорідність	Однорідний	В	В	В	В	В
Ідентифікація						
Клотримазол	Збіг часу утримання піків на хроматографах ВЕРХ стандарту і досліджуваного зразка	В	В	В	В	В
Сечовина	З розчиню п-диметиламінобензалдегіда з конц. 20 г/л в розбавленій хлористоводневій к-ті спостерігається поява жовтого забарвлення	В	В	В	В	В
Кількісний вміст						
Клотримазол	9,50–10,50 мг/г	10,09 ± 0,2	9,96 ± 0,2	9,83 ± 0,1	9,81 ± 0,4	9,75 ± 0,2
Сечовина	47,5–52,5 мг/г	50,89 ± 0,11	51,03 ± 0,19	49,8 ± 0,25	50,51 ± 0,41	48,92 ± 0,22
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10 ² КОЕ/г; загальна кількість дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) не більше 10 ¹ КУО/г; <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> не допускається в 1 г	В	В	В	В	В
Маса вмісту контейнеру	Не менше 20,0 г	20,06 ± 0,22	20,19 ± 0,34	20,16 ± 0,32	20,34 ± 0,33	20,06 ± 0,06
Герметичність контейнеру	Повинен бути герметичним	В	В	В	В	В

Пр і м і т к а. В – відповідає.

**Кількісний вміст діючих речовин в лікарському засобі Клотрикарб
(серія 060913)**

Діючі речовини	Зазначений вміст, мг/г	Виявлено		
		мг/г	%	Метрологічні характеристики
Клотримазол	10,00	10,27	102,70	$X = 101,84$ $S(\bar{X}) = 0,68$ $SX = 0,31$ $\underline{\varepsilon} = \pm 0,83$ $X \pm SX = 101,84 \pm 0,83$
		10,19	101,90	
		10,08	100,80	
		10,20	102,00	
		10,18	101,80	
		10,18 ± 0,07		
Сечовина	50,00	50,6	101,2	$X = 99,04$ $S(\bar{X}) = 1,59$ $SX = 0,71$ $\underline{\varepsilon} = \pm 1,98$ $X \pm SX = 99,04 \pm 1,98$
		50,9	100,2	
		49,2	98,4	
		51,7	97,4	
		49,5	98,0	
		49,52 ± 0,79		

Примітка: $n = 5$.

У разі дослідження розробленого препарату одним із важливих показників якості є мікробіологічний контроль. Майже всі ЛЗ, не піддані стерилізації, можуть різною мірою забруднюватися мікроорганізмами. Не дивлячись на те, що мікроорганізми у в'язких середовищах розвиваються значно повільніше, ніж у рідких, проте вони можуть тривалий час виживати в самому ЛЗ і розмножуватися в ньому. Готові ЛЗ можуть містити певну кількість різних мікроорганізмів, які проникають у процесі приготування – первинна контамінація. Джерелами мікробного забруднення можуть бути сировина, вода, вітер, упаковка, устаткування й ін. [1].

Оцінку мікробіологічної чистоти зразків крему виконували за розробленою методикою методом глибинного висівання згідно з вимогами ДФУ І вид. У препараті не виявлено бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищувала 10, грибів – 10. За ступенем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення.

Реологічні дослідження крему здійснювали безпосередньо після виготовлення та кожні 6 міс. Розраховували показники механічної стабільності MC та Kd .

Аналіз результатів дослідження свідчить, що значення MC опрацьованого крему впродовж усього терміну зберігання практично не змінюється (табл. 3).

Таблиця 3

Показники реологічних досліджень крему Клотрикарб в процесі зберігання

Термін спостереження	Механічна стабільність	Kd , %
Після виготовлення	1,02	63,91
6 міс	1,02	63,59
12 міс	1,04	62,72
18 міс	1,05	61,87
24 міс	1,08	60,66

Для підтвердження екструзійних властивостей за показниками реологічних досліджень розраховували коефіцієнт динамічного розрідження [14]. Розраховані значення Kd свідчать про незначне руйнування системи у процесі зростаючого динамічного впливу і є підтвердженням позитивних екструзійних і консистентних властивостей

крему – чим триваліший термін зберігання, тим менше значення Kd (табл. 3). Це свідчить про те, що система зберігає задовільні реологічні властивості, що характеризують її під час виробництва та застосування [15, 16].

В и с н о в о к

Таким чином, експериментальними дослідженнями підтверджено стабільність опрацьованого крему Клотрикарб у процесі зберігання за всіма показниками технологічної якості ЛЗ. Визначено рекомендований термін зберігання крему Клотрикарб – 2 роки за температури не вище 25 °С.

Перспективою є продовження дослідження терміну придатності МЛЗ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Ляпунов Н. А.* Актуальные вопросы хранения лекарственных средств в аптечных учреждениях // Аптека. – 2011. – № 33 (804). – С. 12–16.
2. *Тихонов О. І., Ковальова О. О.* Дослідження стабільності препарату «Антисепт-Апі» у процесі зберігання // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2012. – № 3 (10). – С. 88–90.
3. *Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка. Настанова 42-3.1:2004.* – К.: МОЗ України, 2004. – 15 с.
4. *Безрукавий Є. А.* Визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сілью кислоти гіалуронової та тіотриозоліном // Аналіз Мечниковського ін-ту. – 2013. – № 3. – С. 28–33.
5. *Артемьев А. И.* Требования к качеству упаковки для лекарственных средств // Новая аптека. – 2003. – № 3. – С. 59–61.
6. *Гоцуля Т. С., Самко А. В.* Полімерні матеріали у фармації // Запороз. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 153–156.
7. *Corradini E., Curti P. S., Meniqueti A. B. et al.* Recent advances in food-packing, pharmaceutical and biomedical applications of zein and zein-based materials // Inter. J. Mol. Sci. – 2014. – V. 15, N 12. – P. 2438–2470.
8. Пат. на корисну модель 99301 Україна, А61К 31/00. № u2014 13950. Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів «Клотрикарб» / *Власенко І. О., Давтян Л. Л., Арам Дуллах, Маньковський Б. М.*; Заявник і патентовласник Власенко І. О., Давтян Л. Л., Арам Дуллах, Маньковський Б. М. – Заявл. 25. 12. 2014; Опубл. 25. 05. 2015, Бюл. № 10.
9. ГОСТ 29188.3-91 Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии [Електронний ресурс]. – Режим доступа: URL: http://snipov.net/database/c_3583960190_doc_4294825_455.html. – Название с экрана.
10. Гелі косметичні. Загальні технічні умови: СОУ 24.5-37-103:2004. – [Действительный от 2005-02-01]. – К.: Мінагрополітики України, 2004. – 6 с. – (Стандарт Мінагрополітики України).
11. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
12. *Дуллах Арам, Власенко І. О., Петюнин Г. П. та ін.* Розробка методів контролю якості крему на основі клотримазолу та сечовини // Фармац. журн. – 2015. – № 2. – С. 80–86.
13. *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.
14. *Малкин А. Я., Исаев А. И.* Реология: концепции, методы, приложения. – СПб.: Профессия, 2007. – 557 с.
15. *Пантюхин А. В.* Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии. – Саратов: Саратов. гос. тех. ун-т, 2010. – 124 с.
16. *Гладышев В. В.* Теоретическое и экспериментальное обоснование создания мягких лекарственных форм антимикотического действия: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.01. – Пятигорск, 1997. – 34 с.

Надійшла до редакції 30. 09. 2015.

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ РАЗРАБОТАННОГО ДВУХКОМПОНЕНТНОГО КРЕМА КЛОТРИКАРБ

Ключевые слова: крем, клотримазол, мочевины, стабильность, технологическое качество

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследование стабильности и определение срока годности лекарственного средства является одной из важных задач фармацевтической разработки. При разработке нового лекарственного средства срок годности устанавливается экспериментально путем периодической оценки показателей качества, заложенных в спецификации. Целесообразно изучить стабильность разработанного мягкого лекарственного средства в таре, которая используется в промышленности – тубы, а при аптечном изготовлении – пластмассовые контейнеры.

Целью этого исследования было изучение стабильности разработанного крема и установления срока его годности.

Объектом исследования было разработанное лекарственное средство Клотрикарб – крем на эмульсионной основе типа масло/вода с содержанием клотримазола (1%) и мочевины (5%). Образцы лекарственного средства хранили при различных температурах в соответствии с Государственной фармакопеей Украины (ГФУ).

Качество лекарственного средства в процессе хранения оценивали органолептическими, физико-химическими и микробиологическими методами анализа согласно рекомендациям ГФУ. Идентификацию и определение количественного содержания клотримазола осуществляли методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1200 с диодно-матричным детектором (США). Идентификацию мочевины выполняли цветной реакцией, а количественное содержание – методом титриметрии (ГФУ). Структурно-механические свойства изучали с помощью ротационного вискозиметра Reotest-2 (США) с циркуляционным водяным обогревателем.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что образцы мягкого лекарственного средства, которые хранились в различных условиях, выдерживали тесты по всем показателям спецификации. Количественное содержание действующих веществ в разработанном креме находилось в допустимых пределах. Микробиологические исследования показали, что в течение всего срока хранения крем Клотрикарб отвечал требованиям ГФУ. Общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) составляло менее 50 КОЕ/г; общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) – менее 10 КОЕ/г; не выявлены *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г препарата. Реологические исследования крема подтверждают удовлетворительную экструзионность и консистенцию препарата.

Экспериментальными исследованиями подтверждена стабильность крема Клотрикарб в процессе хранения и определен рекомендуемый срок хранения препарата – 2 года при температуре не выше 25 °С.

STUDY OF STABILITY ELABORATION CREAM CLOTRIKARB

Key words: cream, clotrimazole, urea, stability and technological quality

A B S T R A C T

Study the establishment of stability and shelf-life of the drug (HP) is one of the important tasks of pharmaceutical development. When a new drug shelf-life is determined experimentally by periodic assessment of quality indicators laid down in the specification. It is advisable to study the stability of the developed soft drugs in a container, which is more commonly used in the industry - tubes and pharmacy manufacturing - plastic containers.

The aim of this study was to investigate the stability of the developed creams and determine its expiration date.

The object of the study was designed PM Clotrikarb – cream based on an emulsion of the oil / water containing clotrimazole (1%) and urea (5%). Samples PM stored at different temperatures, according to the Ukrainian State Pharmacopoeia (HFCs).

The quality of drugs during storage was evaluated organoleptic physico-chemical and microbiological analysis methods according to the recommendations of HFCs. Identification and quantitative content of clotrimazole was performed by HPLC on Agilent 1200 chromatograph with diode array detector (USA). Identification of urea was determined by reaction of color, and quantitative content – by titrometry (HFCs). Structural and mechanical properties were studied on a rotary viscometer Reotest-2 (US) with a circulating water heater.

Analysis of the data indicates that the MLA samples, which were stored under different conditions, the tests were kept on all counts specification. The quantitative content of active ingredients in the cream is developed within the permissible limits. Microbiological studies have shown that during the entire shelf life of the cream Clotrikarb meets HFCs. Total number of aerobic microorganisms (TAMC) is less than 50 cfu/g; the total number of yeasts and molds (TYMC) – less than 10 CFU/g; it revealed no *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* in 1 g of the drug. Rheological studies cream confirm their satisfactory consumer properties.

Experimental studies confirmed the stability of the cream Klotrikarb during storage and determine the recommended shelf life of the product – 2 years at a temperature no higher than 25 °C.

Електронна адреса для листування з автором: vlasenko_iryua@mail.ru