

УДК: 615.454.1.22:615.262.1

ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ МАЗІ З ЦИНКОВОЮ СІЛІННОЮ КИСЛОТИ ГІАЛУРОНОВОЇ ТА ПІОТРИАЗОЛІНОМ

Безрукавий Є.А.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків
e-mail: prom_farm@i.ua

М'які лікарські форми є однією з стародавніх лікарських форм, які не втратили своєї значущості і сьогодні в сучасній медицині. Якщо раніше вони розглядалися головним чином як лікарські форми для лікування дерматологічних захворювань, то в даний час вони досить широко використовуються в проктології, хірургії, офтальмології, гінекології та інших галузях медицини [1].

Важливим показником якості лікарських засобів є стабільність і термін придатності, тобто час протягом якого не спостерігається негативних змін фізико-хімічних, фармакологічних і споживацьких характеристик препарату [2-4]. Стабільність 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 [1,5].

Збереження якості лікарських препаратів є показником стабільності, зменшення кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів в препараті підтверджує його нестабільність. Цей процес характеризується швидкістю розкладання діючих речовин [6,7].

При розробці складу нового лікарського препарату термін придатності визначають експериментально, шляхом періодичної оцінки всіх показників закладених в методики контролю якості (МКЯ) [8]. 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 зберігалися готові препарати. Існує певний зв'язок між поняттям «термін придатності», що має часовий сенс, і поняттям «стабільність», що зумовлює якість лікарського засобу (його стійкість) [6,9].

Розкладання активних фармацевтичних інгредієнтів можна встановити за органолептичними показниками, проте утворення продуктів розкладу не

завжди супроводжується помітним зниженням активності лікарського засобу. Це пояснюється розкладанням незначної кількості активних фармацевтичних інгредієнтів з утворенням нетоксичних або індіферентних продуктів розкладання. Нормативна документація допускає певну кількість таких домішок у лікарських речовинах. Стабільність – одна з найважливіших характеристик лікарського засобу [6].

Стабільність лікарського засобу великою мірою залежить від хімічного складу і властивостей пакувального матеріалу. Від моменту одержання до прийому хворим ці речовини перебувають у контакті і є можливість різноманітних хімічних взаємодій. При дослідженні можливості використання пакувального матеріалу необхідно попереднє проведення фізичних і хімічних випробувань. Важливе значення має як стабільність пакувального матеріалу, так і його здатність уберегти лікарський засіб від впливу температури, світла, вологості довкілля. Тому після вивчення стабільності пакувального матеріалу досліджують стабільність зразків лікарського засобу, упакованого у таке пакування [7].

З усіх видів пакувань, що використовуються для м'яких лікарських форм у фармацевтичній промисловості, алюмінієва туба з мембраною забезпечує герметичність в процесі тривалого зберігання. Алюмінієві туби є найбільш розповсюдженим видом тари для збереження мазей. Туби стійкі до жирів, не пропускають вологи, слугують перепорою для кисню повітря і УФ-опроміння, перешкоджають мікробній контамінації у процесі користування. Туби з алюмінію мають також великі переваги, пов'язані з конструкцією (формою): наповнення і герметизація туб легко піддаються механізації і автоматизації, мазь повністю заповнює їх об'єм і по мірі її використання в туби не проникає повітря, що дає можливість використовувати вміст туби після її розгерметизації не відразу, а по мірі необхідності [7].

Скляна тара також дотепер не втратила своєї актуальності. Вона непрониклива для рідин, пару, газів і мікроорганізмів, що вигідно відрізняє скло від полімерів і дозволяє застосовувати його для зберігання більшості лікарських засобів.

При дослідженні розробленого препарату одним з важливих показників якості є мікробіологічний контроль. Майже всі лікарські засоби, не піддані стерилізації, можуть різною мірою забруднюватися мікроорганізмами. Не дивлячись на те що, мікроби у в'язких середовищах розвиваються значно повільніше, чим в рідких, проте вони можуть тривалий час виживати в самому лікарському засобі і розмножуватися в ньому.

Готові лікарські препарати можуть містити певну кількість різних мікроорганізмів, які проникають в процесі приготування - первинна контамінація. Джерелами мікробного забруднення можуть бути сировина, вода, повітря, пакування, обладнання та ін. [4,6].

У зв'язку з вищевикладеним, метою даної роботи стало вивчення стабільності та визначення те-

рміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуринової та тіотриазоліном.

Матеріали і методи

Вивчення стабільності мазі проводили на шести серіях кожного препарату, розфасованого в туби алюмінієві по 30 г (ТУ У 25463020-01-98) з внутрішнім лаковим покриттям Расіас 11015-000 а також 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 що натягуються типу 1,2 (ОСТ 64-2-87-81).

Термін зберігання мазі визначали при двох температурних режимах – в кімнатних умовах (15-25)°С і в прохолодному місці при (8-15)°С [10].

Відразу після приготування і через кожні 6 місяців протягом 2,5 років зберігання стабільність мазі оцінювали за наступними показниками: органолептичні і фізико-хімічні властивості (зовнішній вигляд, колір, запах, рН), ідентифікація (D-глюкуронова кислота, тіотриазолін, метилпарагідроксibenзоат, пропілпарагідроксibenзоат визначали методом рідинної хроматографії) і кількісне визначення діючих речовин та антимікробних консервантів (цинк визначали методом атомно-абсорбційної спектрометрії; D-глюкуронова кислота, тіотриазолін, метилпарагідроксibenзоат, пропілпарагідроксibenзоат визначали методом рідинної хроматографії), мікробіологічна чистота, середня маса вмісту пакування, однорідність, перекисне та кислотне числа. Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно з ДФУ.

Для визначення колоїдної стабільності використовували лабораторну центрифугу з набором пробірок, ртутний термометр з інтервалом вимірюваних температур від 0 до 100 °С і ціною поділки 1 °С, а також секундомір і водяну баню.

Пробірки наповнювали на 2/3 об'єму (приблизно 9 г) досліджуваними зразками (так, щоб маси пробірок з препаратом не відрізнялись більш, ніж на 0,02 г), і вважали з точністю до 0,01 г. Потім пробірки містили у водяну баню при температурі (42,5±2,5)°С на 20 хвилин, після чого насухо витирали з зовнішнього боку і розміщували в гнізда центрифуги. Центрифугували протягом 5 хвилин зі швидкістю 6000 об/хв (відносна сила центрифугування при цьому становила близько 5000 g).

Зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування в пробірках не спостерігали розшарування. Якщо хоча б в одній з пробірок спостерігали розшарування зразка або виділення осаду, аналіз проводили повторно з новими порціями. Якщо при повторному тесті виявляли хоча б одну пробірку з розшаруванням, зразок вважали нестабільним.

Для визначення термічної стабільності брали 5-6 скляних пробірок діаметром 15 мм і висотою 150 мм. Пробірки наповнювали 8-10 мл досліджуваних зразків і поміщали їх в термостат марки ТС-80М-2 з температурою (42,5±2,5) °С на 7 діб. Після цього

зразки переносили на 7 діб у холодильник з температурою (6±2) °С і потім протягом 3 діб витримували їх при кімнатній температурі. Стабільність визначали візуально: якщо в жодній пробірці не спостерігали розшарування, то зразок вважали стабільним.

Методики визначення показників і їх характеристики (межі значень) регламентуються ДФУ і іншими нормативними документами.

Результати та обговорення

Результати експериментального дослідження стабільності препарату за різних умов зберігання приведені в таблиці 1. Результати вивчення стабільності препарату інших серій, що досліджувались, були ідентичними. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що зразки мазі, які зберігалися за умов прохолодної температури, витримували тести за всіма показниками МКЯ лікарського засобу, а зразки, які зберігалися за умов кімнатної температури, після 12 місяців зберігання здобували запах згірклої олії, що свідчить про наявність окислювальних процесів в дисперсній фазі емульсії це підтверджують значення кислотного числа.

Таким чином, термін придатності даного лікарського засобу необхідно встановити на рівні 2 років.

Результати дослідження мікробіологічної чистоти розроблюваної мазі наведені у таблиці 2. В препараті не виявлено бактерії родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищила 10, грибів 10. За ступенем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів місцевого призначення.

Найбільш об'єктивно стабільність емульсійних мазей типу олія/вода характеризують експериментальні дослідження їх стійкості щодо перепадів температури та центрифугування (колоїдна стабільність). Одержані нами результати свідчать, що розроблювана мазь різних серій є колоїдно- та термо-стабільною.

Оскільки дану мазь пропонується використовувати для лікування раньового процесу у 2 та 3 фазах, одним з факторів, що визначають протікання раньового процесу є певна ступінь рН в рані. Відомо, що помірна кислотність в рані є фактором, що сприятливо впливає на ферментні системи, фагоцитоз, посилює бактерицидні властивості тканинних колоїдів, сприяє захисно-приспосовувані реакціям.

Значне зниження рН, пов'язане з розвитком інфекційно-запального процесу в рані, викликає порушення життєдіяльності та відмирання клітин. Крім того, рН є одним з важливих показників, що характеризують стабільність мазі, всмоктуваність лікарських речовин.

Таблиця 1 Результати вивчення стабільності мазі в процесі зберігання

Найменування показників за МКЯ	Строк зберігання, міс										
	у тубах алюмінієвих						у банках жовтогогарячого скла				
	Данні МКЯ	6	12	18	24	30	6	12	18	24	30
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Зразки, що зберігались у прохолодному місці											
Опис	Мазь білого або білого з сіруватим відтінком кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом						Мазь білого або білого з сіруватим відтінком кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом				
Реакції тотожності	Відповідає						Відповідає				
D-глюкуронова кислота	Відповідає						Відповідає				
Тіотриазолін	Відповідає						Відповідає				
Цинк	Відповідає						Відповідає				
Метилпарагідроксибензоат	Відповідає						Відповідає				
Пропілпарагідроксибензоат	Відповідає						Відповідає				
pH	5,0-7,0	5,4±0,2	5,4±0,2	5,6±0,2	6,0±0,2	6,4±0,1	5,4±0,1	5,4±0,2	5,8±0,2	6,2±0,4	6,6±0,1
Вміст тіотриазоліну	0,0085-0,0115	0,0094±0,0002	0,0098±0,0001	0,1002±0,0002	0,0112±0,0001	0,0094±0,0002	0,0092±0,0002	0,0112±0,0001	0,0096±0,0002	0,0102±0,0001	0,0088±0,0002
Вміст D-глюкуронової кислоти	0,00085-0,00115	0,00102±0,00004	0,00106±0,00004	0,00101±0,00002	0,00096±0,00002	0,00092±0,00001	0,00098±0,00002	0,00104±0,00001	0,00108±0,00002	0,00091±0,00001	0,00111±0,00001
Вміст метилпарагідроксибензоату	0,00102-0,00138	0,00110±0,00004	0,00120±0,00006	0,00114±0,00002	0,00100±0,00008	0,00102±0,00001	0,00111±0,00002	0,00126±0,00002	0,00115±0,00001	0,00121±0,00001	0,00113±0,00002
Вміст пропілпарагідроксибензоату	0,00034-0,00046	0,00038±0,00002	0,00036±0,00002	0,00040±0,00001	0,00042±0,00001	0,00040±0,00001	0,00038±0,00001	0,00036±0,00001	0,00039±0,00002	0,00037±0,00001	0,00039±0,00001
Однорідність	Має бути однорідною	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Кислотне число	< 5,0	1,3±0,3	2,5±0,1	3,1±0,2	3,5±0,6	4,2±0,2	1,6±0,4	2,7±0,8	3,9±0,2	4,8±0,1	5,8±0,4
Зразки, що зберігались при кімнатній температурі											
Опис	Мазь білого або білого з сіруватим відтінком кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом						Мазь білого або білого з сіруватим відтінком кольору, однорідної консистенції, зі специфічним запахом				
Реакції тотожності	Відповідає						Відповідає				
D-глюкуронова	Відповідає						Відповідає				

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
кислота	Відповідає						Відповідає					
Тіотриазолін	Відповідає						Відповідає					
Цинк	Відповідає						Відповідає					
Метилпарагідроксибензоат	Відповідає						Відповідає					
Пропілпарагідроксибензоат	Відповідає						Відповідає					
pH	5,0-7,0	5,2±0,1	5,5±0,2	5,7±0,4	5,9±0,2	6,2±0,4	5,2±0,1	5,8±0,1	6,0±0,4	6,4±0,2	6,8±0,2	
Вміст тіотриазоліну	0,0085- 0,0115	0,0093± 0,0001	0,0089± 0,0001	0,0110± 0,0001	0,0098± 0,0001	0,0096± 0,0001	0,0093± 0,0001	0,0089± 0,0001	0,0099± 0,0002	0,0114± 0,0001	0,0098± 0,0002	
Вміст D-глюкуронової кислоти	0,00085- 0,00115	0,00098± 0,00002	0,00089± 0,00001	0,00095± 0,00001	0,00097± 0,00001	0,00112± 0,00002	0,00113± 0,00004	0,00095± 0,00001	0,00099± 0,00001	0,00090± 0,00001	0,00102± 0,00001	
Вміст метилпарагідроксибензоату	0,00102- 0,00138	0,00130± 0,00001	0,00120± 0,00002	0,00114± 0,00001	0,00103± 0,00001	0,00106± 0,00001	0,00108± 0,00001	0,00109± 0,00001	0,00115± 0,00001	0,00124± 0,00001	0,00128± 0,00002	
Вміст пропілпарагідроксибензоату	0,00034- 0,00046	0,00042± 0,00002	0,00038± 0,00001	0,00040± 0,00001	0,00045± 0,00002	0,00036± 0,00001	0,00043± 0,00002	0,00036± 0,00001	0,00039± 0,00002	0,00036± 0,00001	0,00041± 0,00001	
Однорідність	Має бути однорідною	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає	
Кислотне число	< 5,0	1,5±0,2	2,8±0,8	3,6±0,2	4,6±0,1	5,2±0,5	2,4±0,2	3,9±0,1	5,2±0,8	6,4±0,1	7,2±0,2	

Таблиця 2 Результати контролю мікробної контамінації препарату

Препарат	Кількість зразку, г	Розведення	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г препарату		Мікроорганізми		
			бактерій	грибів	сімейство Entero-bacteri-aceae	S. aureus	Ps. aeruginosa
Мазь	10	1:10	<10	10	відсутн. зросту	відсутн. зросту	відсутн. зросту

З цією метою нами було проведено вивчення рН розробленої мазі і встановлено, що залежно від серії водневий показник знаходиться у межах 5,2-5,6.

Таким чином на підставі проведених досліджень встановлено, що мазь, яка зберігалась у тубах алюмінієвих, протягом всього терміну дослідження відповідала всім показникам МКЯ лікарського засобу. Мазь, яка зберігалась у банках з жовтогарячого скла не відповідала за показником «кислотне число» при визначенні показників на 24 місяці зберігання.

Висновки

1. Проведено визначення стабільності та терміну придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном у тубах алюмінієвих та банках жовтогарячого скла.
2. Встановлено, що зразок мазі є стабільним за всіма показниками МКЯ протягом всього терміну дослідження у тубах алюмінієвих.
3. Встановлено термін придатності лікарського засобу з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном – 2 роки.

References

1. Pharmaceutical and biomedical aspects of medicine [Text] / edited I. M. Pertsev. – Vinnitsa : NEW BOOK, 2007. – 728 p.
2. Granik, V. G. Medications. Pharmacological, biochemical and chemical aspects [Text] / V. G. Granik. – M. : Education book, 2001. – 408 p.
3. Tentsova, A. I. The dosage form and therapeutic efficacy of drugs [Text] / A. I. Tentsova, I. S. Azhgikhin. – M. : Medicine, 1974. – 334 p.
4. Bezuglaya, E. P. Methodological approach to pharmaceutical development of drugs and its stanardization [Text] / E. P. Bezuglaya, N. A. Lyapunov, V. A. Bovtenko // Industrial review. – 2008. – № 6 (11). – P. 36-41.
5. Bogutska, O. Ye. The study of stability of “Gretavosk” tincture [Text] / O. Ye. Bogutska // Journal of Pharmacy. – 2012. – № 1 (69). – P. 42-46.
6. Lyapunov, N. A. Topical issues of storage of medicines in pharmacies institution [Text] / N. A. Lyapunov // Pharmacy. – 2011. – № 804 (33). – P. 12-16.
7. Mikhaylenko, V. V. The development of procedures and the study of stability of “Api-art” gel [Text] / V. V.

Mikhaylenko, O. I. Tikhonov, V. P. Chernenko // Journal of Pharmacy. – 2011. – № 4 (68). – P. 28-30.

8. Hoyerova, J. Application of simple rheological studies to compare the strength of cosmetic thickeners [Text] / J. Hoyerova, P. Stern // SÖFW. – 2001. – № 2. – P. 45-50.

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

10. State Pharmacopoeia of Ukraine [Text] / State enterprise “Scientific-expert pharmacopoeias centre”. – 1st ed. – Kh.: RIREH, 2001. – 556 p.

УДК 615.454.1.22:615.262.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКА ГОДНОСТИ МАЗИ С ЦИНКОВОЙ СОЛЬЮ КИСЛОТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ И ТИОТРИАЗОЛИНОМ

Безрукавый Е.А.

На основании проведенных физико-химических и микробиологических исследований изучена стабильность и срок годности мази с цинковой солью кислоты гиалуронової и тиотриазоліном. Мазь, которая хранилась в тубах алюмінієвих, в течение всего срока исследования соответствовала всем показателям МКК лекарственного средства. Мазь, которая хранилась в банках из оранжевого стекла не отвечала по показателю «кислотное число» при определении показателей на 24 месяце хранения. Установлен срок годности лекарственного средства с цинковой солью кислоты гиалуронової и тиотриазоліном - 2 года.
Ключевые слова: мазь, стабильность, срок годности, цинковая соль кислоты гиалуронової, тиотриазоліном.

УДК 615.454.1.22:615.262.1

ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ МАЗІ З ЦИНКОВОЮ СІЛЛЮ КИСЛОТИ ГІАЛУРОНОВОЇ ТА ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Безрукавий Є.А.

На підставі проведених фізико-хімічних і мікробіологічних досліджень вивчено стабільність та термін придатності мазі з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном. Мазь, яка зберігалась у тубах алюмінієвих, протягом всього терміну дослідження

дження відповідала всім показникам МКЯ лікарського засобу. Мазь, яка зберігалась у банках з жовтогарячого скла не відповідала за показником «кислотне число» при визначенні показників на 24 місяці зберігання. Встановлено термін придатності лікарського засобу з цинковою сіллю кислоти гіалуронової та тіотриазоліном – 2 роки.

Ключові слова: мазь, стабільність, термін придатності, цинкова сіль кислоти гіалуронової, тіотриазолін.

UDC 615.454.1.22:615.262.1

DETERMINATION OF THE STABILITY AND SHELF LIFE OF OINTMENT WITH ZINC SALT OF HYALURONIC ACID AND THIOTRIAZOLINE

Bezrukaviy Y.A.

Based on the results of physical-chemical and microbiological research investigated the stability and shelf life of ointment with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazoline. Ointment which stored in aluminum tubes, during all term of researches met all the indicators of drugs QC. Ointment which kept in jars from orange glass did not meet the indicator "acidic number" in defining of indicators per 24 months of storage. Was established shelf life of medication with zinc salt of hyaluronic acid and thiotriazoline - 2 years.

Keywords: ointment, stability, shelf life, zinc salt of hyaluronic acid, thiotriazolin.