Рекомендована д.ф.н., професором Д.І.Дмитрієвським

УДК 615.451.16:638.1:54-171

ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ НАСТОЙКИ "ГРЕТАВОСК"

О.Є.Богуцька

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження з вивчення стабільності настойки з біомаси вогнівки бджолиної при зберіганні в різних видах пакування (у контейнерах з темного скла та полімеру). Визначено, що настойка не змінюється при зберіганні у звичайних умовах при температурі не вище 25°С і відносній вологості 60±5%. Стабільність настойки обумовлена наявністю у препараті консерванту етанолу та природних антиоксидантів токоферолів. Термін зберігання препарату складає 2 роки.

Одним з невід'ємних випробувань при розробці нових препаратів є дослідження їх стабільності при зберіганні. Вивчення терміну придатності нових лікарських препаратів з метою отримання інформації про зміну їх якості з часом під впливом факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення тощо) є обов'язковим видом наукових досліджень.

Підхід до досліджень лікарських засобів може бути різним. Окремі аспекти вивчення стабільності можуть відрізнятися залежно від країни світу (документи ICH, ВООЗ, США) [5-10]. Основу документів становить опис стандартних даних про стабільність нових субстанцій та їх лікарських форм. Вони містять вказівки щодо обсягу та якості продукції досліджуваних серій, частоти аналітичного контролю, необхідності обліку різних параметрів аналізованих зразків, зобов'язання виробника продовжувати дослідження після реєстрації препарату та ін. [6-8].

У США вважають за краще математичну обробку даних, для чого використовують спеціально розроблені комп'ютерні програми. У Європі більше покладаються на оцінку результатів за загальними показниками [9]. В американському керівництві викладено широкий спектр питань, що відносяться до проблеми стабільності і збереження лікарських засобів. Його можна вважати вдалим прикладом поєднання нових міжнародних нормативів і національного досвіду. У керівництві відображені всі положення методичних вказівок ICH і такі специфічні моменти як особливості вивчення стабільності конкретних лікарських форм, вимоги до випробувань при зміні умов виробництва, обговорюються деякі особливості проведення випробувань [9, 12].

Рекомендації ВООЗ щодо визначення стабільності, як і всі матеріали цієї організації, носять характер загальних рекомендацій [6, 8]. Вони містять значно більше загальної інформації та пояснень щодо вивчення стабільності. Їх дія поширюється на всі кліматичні зони світу.

У Росії при вивченні стабільності препарату виконувати вимоги Оста, які відображають загальні підходи до її вивчення без конкретних вказівок, вирішення практичних питань винесено на розсуд розробників або виробників лікарських препаратів [4-10].

Методичні рекомендації багатьох країн містять спільну інформацію, наприклад, про те, що немає необхідності вивчати стабільність добре відомих речовин, оскільки дані про них є в науковій літературі [5].

У літературі описано кілька методів визначення стабільності лікарських препаратів. Термін придатності лікарських препаратів встановлюється методом стрес-випробувань, за результатами прискорених випробувань стабільності і методом довгострокових досліджень у реальному часі.

До прискореного методу дослідження вдаються в процесі розробки нових лікарських форм. Він дає значну економію часу в ході порівняльних випробувань різних варіантів експериментальних прописів, технологічних прийомів і пакувально-закупорювальної системи. Згідно з рекомендаціями ВООЗ щодо визначення стабільності тривалість випробувань можна скоротити з 6 до 3 місяців для прискореного методу і з 12 до 6 місяців для досліджень у реальному часі. Але перевести результати прискорених випробувань і отримати об'єктивну оцінку стабільності лікарських препаратів у звичайних умовах досить складно. Тому прискорені випробування проводяться для отримання даних, що підтверджують результати досліджень у реальному часі та дають можливість встановити більш тривалий початковий термін придатності, ніж той, який підтверджений даним методом.

Сучасні вимоги досліджень стабільності відрізняються від практики минулих років, коли початковий термін придатності встановлювався виключно на підставі результатів прискорених випробувань. Об'єктивно встановити попередній термін придатності лікарського препарату лише на підставі результатів прискорених випробувань важко, тому для проведення випробувань нами була обрана методика досліджень стабільності у реальному часі.

Метою нашої роботи є дослідження терміну придатності настойки "Гретавоск" при зберіганні в різних видах пакування, а саме у контейнерах з тем-

Таблиця 1

Результати вивчення стабільності настойки “Гретавоск” при зберіганні у скляних контейнерах

Термін зберігання (місяців)	Показники якості настойки			
	опис	густина, г/см^3	вміст етанолу, %	сухий залишок, %
Вихідна	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9123±0,0008	70±2	1,52±0,02
3	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9120±0,0028	70±1	1,51±0,02
6	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9108±0,0015	69±1	1,51±0,02
9	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9108±0,0030	69±1	1,52±0,02
12	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9122±0,0043	69±2	1,52±0,02
15	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9121±0,0008	69±1	1,51±0,02
18	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9118±0,0013	68±3	1,50±0,01
21	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9121±0,0003	69±2	1,50±0,01
24	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9115±0,0006	70±1	1,51±0,01
27	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9121±0,0008	70±1	1,51±0,01

ного скла та полімерних контейнерах у торговому пакуванні (картонних коробках).

Експериментальна частина

Настойку готували методом мацерації з подрібнених молодих личинок вогнівки бджолиної на 70% етанолі. Для фасування настойки в якості таропакувального матеріалу використовували контейнери зі скломаси та полімеру. Для зберігання було закладено по 10 зразків настойки об’ємом 50 мл у контейнерах з темного скла та у полімерних контейнерах.

Дослідження з визначення терміну придатності настойки “Гретавоск” проводили при температурі до 25°С і при відносній вологості 60±5% протягом 27 місяців. Передбачуваний термін придатності настойки складає 2 роки і ще 3 місяці після його закінчення.

За даними літератури при проведенні випробування визначають фундаментальні властивості препарату: ідентифікацію діючих речовин, основні фізичні показники та підбір найбільш підходящих аналітичних методик для їх визначення [3, 4, 5]. З метою оцінки якості настойки “Гретавоск” визначали її органолептичні показники (зовнішній вигляд, колір, наявність осаду та ін.), густину, концентрацію етанолу за температурою кипіння, сухий залишок за методиками, описаними в ДФУ, а також проводили якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин: з нінгідрином на амінокислоти, з реактивом Фелінга, а також з тимолом і резорцином у концентрованій сірчаній кислоті — на цукри, з бромною водою — на жири та ін. [3].

Крім того, при тривалому зберіганні препарату проводили спектрофотометричний аналіз настойки на спектрофотометрі “SPECORD 200” в УФ-області спектра в кюветі з товщиною шару 10 мм. Для цього 1 мл настойки доводили до 50 мл 95% етанолом, у якості компенсаційного розчину використовували 95% етанол. Прилад автоматично робить вимірювання, після чого отримані дані заносяться в комп’ютер [3, 11, 12].

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

Результати та їх обговорення

Встановити термін придатності готового лікарського препарату можна шляхом дослідження його стабільності щодо впливу різних факторів. Відповідно до Керівництва 42-01-02 “Лікарські препарати. Належна виробнича практика” всі випробування повинні проводитися в кінцевому пакуванні, яке буде запропоновано для виробництва. До того ж дослідження препарату повинні охоплювати властивості, які піддаються змінам при зберіганні та можуть впливати на його якість (органолептичні показники, фізичні властивості, а також хімічну, біологічну стабільність, мікробіологічну чистоту, безпеку або ефективність) [4].

Нами були проведені випробування взаємного впливу матеріалу первинного пакування і настойки. Ці дослідження важливі тому, що для приготування препарату використовується в якості екстрагенту етанол. Результати попередніх даних довели раціональність пакування настойки у полімерні контейнери типу ФПР-12.5 з кришками полімерними з контролем першого розкриття та флакони зі скломаси типу ФВ-100-20-ОС-1, закупорені пробками поліетиленовими і кришками, що нагвинчуються,

Таблиця 2

Результати вивчення стабільності настойки "Гретавоск" при зберіганні у контейнерах з поліетилентерефталату

Термін зберігання (місяців)	Показники якості настойки			
	опис	густина, г/см^3	вміст етанолу, %	сухий залишок, %
Вихідна	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9123±0,0008	70±2	1,52±0,02
3	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9121±0,0024	70±1	1,51±0,01
6	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9111±0,0009	70±1	1,51±0,01
9	прозора рідина світло-жовтого кольору	0,9107±0,0027	69±1	1,52±0,01
12	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9111±0,0015	71±1	1,53±0,01
15	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9120±0,0004	69±1	1,52±0,02
18	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9120±0,0008	69±1	1,50±0,01
21	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9115±0,0005	70±2	1,51±0,02
24	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9120±0,0005	70±2	1,52±0,02
27	рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом	0,9121±0,0008	70±1	1,51±0,03

виробництва "Політехмед", Україна, а також у контейнери з темної скломаси. Результати таких випробувань свідчать, що препарат здатен витримувати нетривалі, але вкрай несприятливі умови, наприклад, у процесі транспортування.

У багатьох випадках зразки піддаються також впливу високої вологості, а іноді інтенсивного світлового потоку [1, 2]. За попередніми дослідженнями з вивчення світлостабільності препарату було доведено, що використання контейнерів із прозорого скла негативно впливає на якість настойки, що проявляється у зміні її основних фізико-хімічних показників, тому було запропоновано для зберігання настойки використовувати контейнери з темного скла [1, 2].

Довгострокові випробування сьогодні розглядаються в якості основного методу встановлення та підтвердження термінів придатності як первинних, так і після зміни умов виробництва. Вони проводяться в умовах, максимально наближених до передбачуваних умов зберігання лікарських препаратів. Повною інформацією, на підставі якої встановлюється остаточний термін придатності, вважаються результати довгострокових випробувань зразків серій, тривалість яких повинна відповідати як мінімум повному терміну придатності. Точку відліку терміну придатності визначали з моменту завершення повного циклу приготування настойки "Гретавоск". Слід зазначити, що на відміну від рекомендацій ВООЗ у

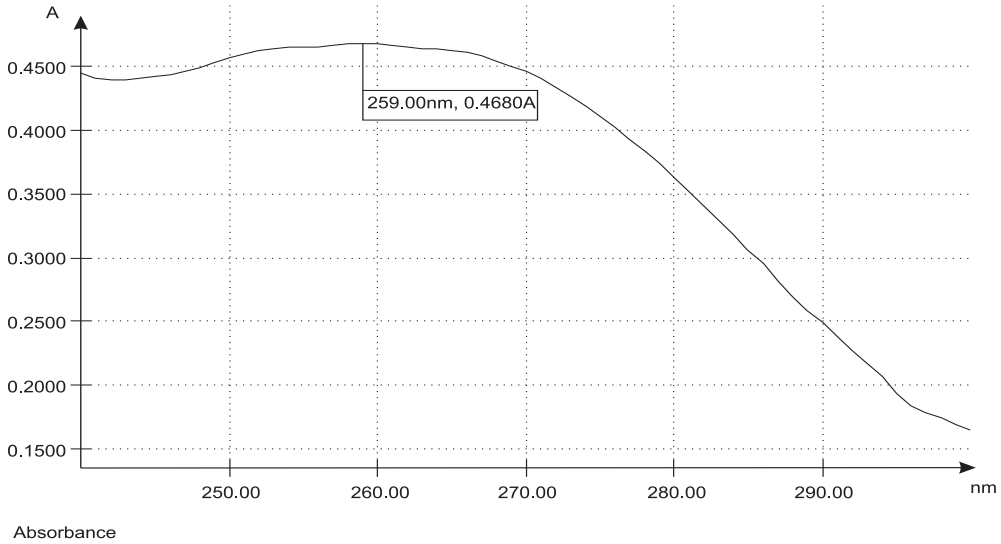

Рис. 1. Спектрофотометричний аналіз настойки "Гретавоск" (початкові дані).

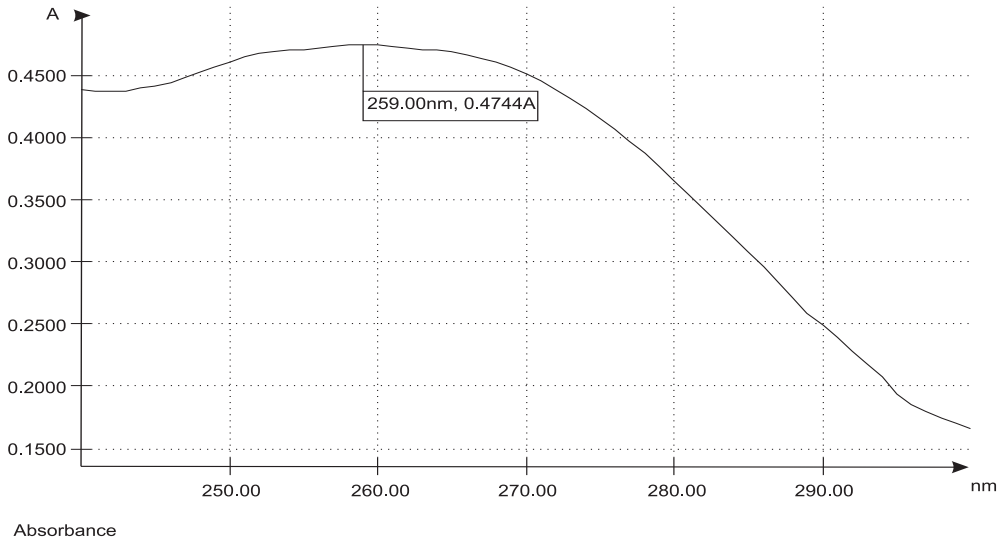

Рис. 2. Результати спектрофотометричного аналізу настойки "Гретавоск" при зберіганні у контейнерах з темного скла через 27 місяців.

США пропонується вважати датою виготовлення серії початок процесу приготування. Загальна тривалість процесу повинна лімітуватися за рахунок обмеження перерв між стадіями або операціями [8, 9]. Нетривалість процесу приготування розробленого препарату дозволяє проводити дослідження після повного приготування настойки.

У сучасних документах з вивчення стабільності лікарських засобів є вказівки на неприпустимість формулювань "нормальні умови" або "кімнатна температура", оскільки вони по-різному трактуються в країнах світу [5]. З визначення впливу на термін зберігання настойки такого важливого показника як температура при проведенні досліджень ми вираховували умови основної кліматичної зони нашої країни (помірного клімату), тому була визначена оптимальна температура зберігання розробленого препарату до 25°С, яка є найбільш сприятливою для зберігання багатьох настойок, які виробляються промисловістю.

Випробування проводили при відносній вологості 60±5%, що відповідає кліматичним умовам України.

Результати експериментальних досліджень стабільності зразків настойки наведені в табл. 1, 2. Настойка "Гретавоск" — рідина світло-жовтого кольору зі специфічним запахом етанолу. Впродовж усього експерименту зовнішніх змін препарату не спостерігалось, якісні реакції на основні групи біологічно активних речовин також підтверджують стабільність настойки.

Впродовж випробувань коливання показників густини, вмісту етанолу і сухого залишку дослідних зразків настойки знаходились у межах допустимих відхилень. Настойка зберігала стабільність як у скляних контейнерах темного кольору, так і в полімерному пакуванні протягом 2-х років. Проведені спектрофотометричні дослідження зразків настойки в порівнянні з початковими даними підтверджують отримані результати, що спектри досліджених зразків суттєво не відрізняються (рис. 1-3).

Таким чином, результати аналізу окремих серій вказують на стабільність настойки "Гретавоск". На теперішній час встановлений термін придатності пре-

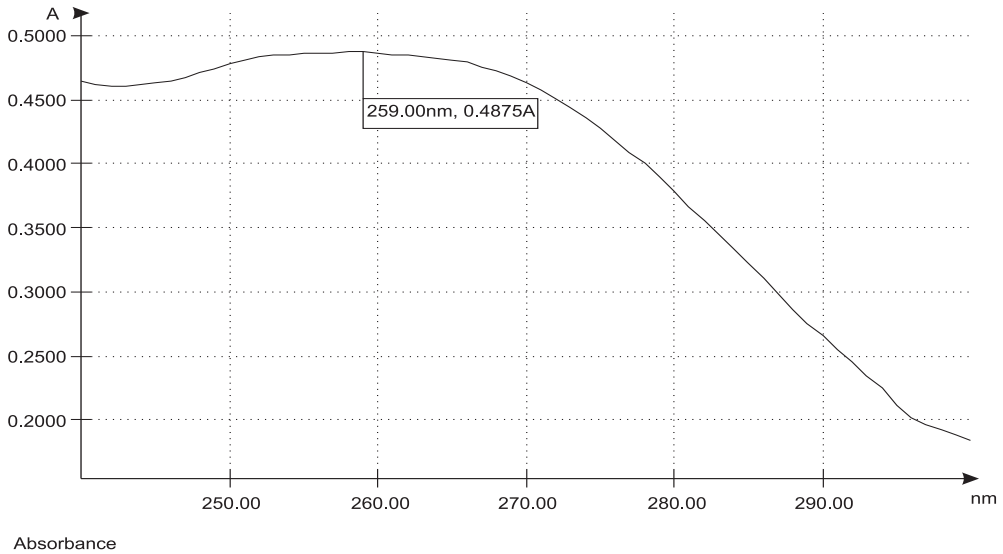

Рис. 3. Результати спектрофотометричного аналізу настойки "Гретавоск" при зберіганні у контейнерах з поліетилентерефталату через 27 місяців.

парату складає 2 роки, але дослідження проводили ще впродовж 3 місяців, тому було загальновизнано, що при зберіганні лікарських препаратів слід враховувати ще декілька додаткових місяців після закінчення терміну придатності. Стабільність розробленого препарату обумовлена наявністю в ньому екстрагенту етанолу, який одночасно виконує роль консерванта та природних антиоксидантів токоферолів, що входять до складу настойки.

На теперішній час продовжуються дослідження з визначення мікробіологічних показників настойки "Гретавоск".

ВИСНОВКИ

1. Визначено оптимальні умови зберігання лікарського препарату у контейнерах з темного скла або пластика при температурі до 25°С і відносній вологості 60±5%, що відповідає нашим кліматичним умовам.

2. Отримані експериментальні дані свідчать, що термін зберігання настойки "Гретавоск" складає понад 2 роки.

3. Безсумнівними перевагами розробленого препарату, крім використання природної сировини при приготуванні, є відсутність у настойці синтетичних допоміжних речовин, тобто консервантів, стабілізаторів тощо. Стабільність настойки обумовлена наявністю у препараті консерванта етанолу та природних антиоксидантів токоферолів.

4. Результати експерименту враховано при розробці нормативної документації на препарат.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Богуцька О.Є., Тихонов О.І., Шевченко А.О. // Запорожский мед. журн. — 2009. — Т. 11, №4. — С. 70-71.*
2. *Богуцька О.Є., Тихонов О.І., Шевченко А.О. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. — 2009. — Вип. 18, кн. 3. — С. 315-319.*
3. *Державна фармакопея України / Державне підприємство "Науково-експертний фармакопейний центр". — 1-е вид. — Доп. 1. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 520 с.*
4. *МВ 42-01-2002. Лікарські засоби. Порядок дослідження стабільності та встановлення терміну придатності. — К.: МОЗ України, 2002. — 16 с.*
5. *Мешковский А.П. // Фарматека. — 2000. — №2. — С. 25-34.*
6. *Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms / WHO. — (Technical Report Series №863). — Geneva, 1996. — P. 16-18.*
7. *Fairweather W.R. // J. Pharm. Sci. — 1995. — №84. — P. 1322-1326.*
8. *Stability Testing of Active Substances and Pharmaceutical products: Regional Guideline For the WHO Eastern Mediterranean Region / Working document QAS/06.179, DRAFT 2.0.19 April 2006. — Geneva, 2007. — P. 12-15.*
9. *Stability Testing of Drug Substances and Drug Products. Draft guidance: Guidance for industry / U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. — Geneva, 1998. — P. 16-18.*
10. *Stability Testing of New Drug Substances and Products. Q1A (R2): ICH Harmonised Tripartite Guideline // International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (6 February 2003). — 2003. — P. 5-12.*
11. *Surmuan M., Lazarescu M., Ciohodaru C. et al. // Anal. Lett. — 1994. — Vol. 27, №12. — P. 2281-2290.*
12. *USP Pharmacists Pharmacopoeia. — II ed. — Rockville: The United Stade Pharmacopoeial, inc., 2008. — 1519 p.*

УДК 615.451.16:638.1:54-171

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ НАСТОЙКИ "ГРЕТАВОСК"

Е.Е.Богуцкая

Проведены исследования по изучению стабильности настойки из биомассы огневки пчелиной при ее хранении в различных видах упаковки (в контейнерах из темного стекла и полимера). Доказано, что настойка не изменяется при хранении в обычных условиях при температуре до 25°С и относительной влажности 60±5%. Стабильность настойки обусловлена наличием в препарате консерванта этанола и природных антиоксидантов токоферолов. Срок хранения препарата составляет 2 года.

UDC 615.451.16:638.1:54-171

THE STUDY OF STABILITY OF "GRETAVOSK" TINCTURE

O.Ye.Bogutska

The investigations for studying stability of the tincture from the biomass of beer larvae when storing in different types of packaging (in containers made of the dark glass and polymer). It has been proven that the tincture does not change while storing under common conditions at the temperature up to 25°C and a relative humidity of 60±5%. The stability of the tincture is due to the presence of preservative ethanol in the medicine and natural antioxidants of tocopherols. The shelf life of the medicine is 2 years.