

ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ВИГОТОВЛЕНИХ В АПТЕКАХ, ЩО МІСТЯТЬ НАСТОЙКИ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА, З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТОДУ ВЕТШХ

Хохлова К. О., Здорик О. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вивчення стабільності лікарських засобів є одним з надзвичайно важливих питань системи забезпечення якості. Дані вивчення стабільності лікарських засобів можуть впливати на вибір методів виготовлення, підбору упаковки, маркування і, навіть, на рекомендації при відпуску пацієнту. Основною метою дослідження стабільності є доказ безпеки та ефективності виготовлених препаратів протягом терміну зберігання та використання. Продовжуючи наукові дослідження у напрямі визначення стабільності лікарських засобів виготовлених в аптеках (ЛЗВА), окремої уваги заслуговують прописи, до складу яких входять лікарські рослинні засоби (ЛРЗ). ЛРЗ являють собою фармацевтичні субстанції рослинного походження, в тому числі, стандартизовану лікарську рослинну сировину, екстракти, настоянки, рослинні жирні олії, ефірні олії, соки та ін. Лише для шести офіційних ЛЗВА ДФУ визначені терміни та умови зберігання, а саме, мікстури Кватера, мікстури настою трави термопсису з натрію гідрокарбонатом та бензоатом, краплі для носа та розчини для зовнішнього застосування, що містять олії (соняшникову, ментолову, кісточкову), кропна та м'ятна води. Для всіх інших ЛЗВА, що містять ЛРЗ, терміни придатності мають бути визначені виробником або встановлюються мінімальні терміни придатності (від 2-ох до 30-ти днів) в залежності від типу лікарської форми (ЛФ) та розчинника.

До складу значної кількості прописів на ЛЗВА входять настоянки валеріани, беладони, конвалії, собачої кропиви, нагідок, арніки, м'яти перцевої та ін., і, незважаючи на достатньо тривалий термін зберігання самих настоек, зміна ЛФ, концентрації етанолу, розчинника, додавання інших активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин можуть призводити до нестабільності біологічно активних речовин (БАР), що входять як до складу настоек, так і ЛФ у цілому.

Метою дослідження було визначення особливостей вивчення стабільності ЛЗВА, до складу яких входять настоянки промислового виробництва, та встановлення перспектив використання методу високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) для експериментального дослідження їх стабільності.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети проводився аналіз сучасних підходів, нормативних вимог дослідження стабільності ЛЗВА та проведення експериментальних досліджень стабільності ЛЗВА, що містять ЛРЗ.

Результати та обговорення. Стабільність ЛЗВА, що містять ЛРЗ, може бути визначена на основі фізичних та органолептичних тестів, мікробіологічних тестів та хроматографічних/спектральних випробувань. Зазвичай зміни фізичних та органолептичних характеристик ЛФ при зберіганні використовуються, як керівництво для перевірки стабільності, як індикатор погіршення якості ЛЗ. Контролю потребують такі параметри, як колір, смак, запах, прозорість, вага, загальний твердий залишок, в'язкість, вологість порошків, рН, тощо. Випробування мікробіологічної чистоти, навантаження та ефективності консервантів є необхідними для визначення стабільності та терміну придатності ЛЗВА. Мікробіологічні тести повинні включати визначення загальної кількості життєздатних аеробних бактерій, грибків (дріжджів та цвілі), кишкової палички та золотистого стафілококу. Фізико-хімічні методи, що використовуються для оцінки хімічної стабільності ЛЗВА, що містять ЛРЗ, включають тонкошарову хроматографію, ВЕТШХ, високо(ультра)ефективну рідинну хроматографію, газову хроматографію; а також спектральні методи –

спектрофотометрію в ультрафіолетовій і видимій областях, інфрачервону спектроскопію, ядерно-магнітного резонансу та мас-спектроскопію. Ці методи дозволяють відстежувати зміни, які можуть відбутися під час зберігання суміші БАР, що містяться в матеріалах рослинного походження. Порівняння відповідних спектральних характеристик або хроматограм дозволяють визначити стабільність ідентифікованих активних речовин або маркерів. Критерієм при дослідженні стабільності є відхилення вмісту активної діючої речовини в ЛРЗ від заявленого. При зберіганні вміст речовин не повинен змінюватись більше, ніж на 5 % для відомого активного компонента (з відомою терапевтичною активністю), або на 10 % для речовини-маркера (якщо компоненти з терапевтичною активністю невідомі). Дискусійним питанням залишається той факт, що ЛРЗ в цілому мають розглядатися як діюча речовина, і визначення стабільності складових з відомою терапевтичною активністю або маркерів вважається недостатнім.

Використання методу ВЕТШХ у дослідженнях хімічної стабільності має ряд переваг. Так, метод ВЕТШХ можна використовувати для ідентифікації БАР (наявність зон), домішок і продуктів розкладу та кількісної оцінки за інтенсивністю зон (кількісне визначення), і навіть, визначення активності груп речовин. Метод ВЕТШХ є методом вибору для ЛРЗ. Спеціалізоване програмне забезпечення дає змогу порівнювати результати аналізу декількох серій та повторень на одній пластині, а також порівнювати результати у часі, що необхідно при дослідженні стабільності. Перед проведенням експериментальних досліджень методика потребує детальної оцінки, а у разі її відсутності – необхідне проведення розробки та валідації методики. При виборі показників якості та під час розробки методик розглядаються хроматографічні умови (рухомі фази, тип дериватизації та детекції) на певні групи речовин. Вибір може бути зроблений у декількох напрямках: на користь БАР, за якими стандартизуються настойки (аналітичні чи активні речовини); БАР, які відповідальні за терапевтичний ефект. За літературними даними визначають, які речовини є продуктами розкладання БАР, або проводять необхідні дослідження з впливу стрес-факторів. Метод ВЕТШХ є "цілісним" методом – на кожній хроматограмі (треці) зберігається весь зразок, тому за допомогою методу ВЕТШХ, шляхом порівняння всього хроматографічного профілю (хроматограми відбитків), можна продемонструвати стабільність не тільки головних БАР, а й інших компонентів ЛРЗ.

Визначений підхід застосовували для дослідження стабільності розчину для пиття, що містить настоянки собачої кропиви та валеріани з натрію бромідом, та мазі для лікування геморою з настоянками нагідок та арніки. Для мікстури були обрані випробування: зміна кольору, запаху, смаку, утворення осаду, прозорість, рН, мікробіологічна чистота, ідентифікація та кількісне визначення методом ВЕТШХ, крім того проводилися реакції ідентифікації та кількісне визначення натрію броміду та вивчався вплив стрес факторів. Для мазі досліджували: зміну кольору, запаху, однорідності, ідентифікацію – дослідження хроматографічного профілю методом ВЕТШХ, кількісне визначення методом спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях спектра та мікробіологічну чистоту.

Обґрунтовано можливість застосування методу ВЕТШХ для дослідження хімічної стабільності ЛЗВА, що містять ЛР. За результатами експериментальних досліджень було встановлено що мазь аптечного виготовлення залишається стабільною два місяці, а розчин для пиття – 21 день при зберіганні при температурі $5\pm 3^\circ\text{C}$.