



Д. С. Пуляєв

Визначення стабільності гелю Альгозан у процесі зберігання

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: стабільність, показники якості, гель, диклофенак діетиламін, сухий екстракт з насіння гіркокаштаня.

Стабільність є важливим показником якості лікарського препарату, оскільки забезпечує збереження його терапевтичних властивостей протягом кількох років у процесі використання й зберігання, і тому повинна бути об'єктом особливої уваги на етапах розробки його складу і технології. Мета роботи полягала у визначенні стабільності гелю Альгозан, що призначений для лікування захворювань опорно-рухового апарату та флебітів. У результаті органолептичних (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічних (колоїдна і термостабільність, рН) досліджень встановили, що препарат не є чутливим до дії зовнішніх факторів у процесі зберігання. Для контролю під час виготовлення та зберігання гелю запропоновано показник розміру часток. Дані мікробіологічних досліджень свідчать, що в лікарській формі протягом терміну спостережень не виявили бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Реограма плинну розробленої лікарської форми свідчить про наявність тиксотропних властивостей і характеризує її здатність до відновлювання структури після руйнування, задовільне намазування, здатність до екструзії з туб, добре фасування в туби після зберігання протягом 2 років.

Определение стабильности геля Альгозан в процессе хранения

Д. С. Пуляев

Стабильность является важным показателем качества лекарственного препарата, поскольку обеспечивает сохранение его терапевтических свойств в течение нескольких лет в процессе использования и хранения, и поэтому должна быть объектом особого внимания на этапах разработки его состава и технологии. Целью работы стало определение стабильности геля Альгозан, предназначенного для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и флебитов. В результате органолептических (внешний вид, цвет, запах) и физико-химических (коллоидная и термостабильность, pH) исследований определили, что препарат не является чувствительным к воздействию внешних факторов в процессе хранения. Для контроля однородности при изготовлении и хранении геля предложено показатель размера частиц. Данные микробиологических исследований свидетельствуют, что в лекарственной форме в течение срока наблюдений не обнаружили бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Реограмма течения разработанной лекарственной формы свидетельствует о наличии тиксотропных свойств и характеризует ее способность к восстановлению структуры после разрушения, удовлетворительное намазывание, способность к экструзии из туб, хорошая фасовка в тубы после хранения в течение 2 лет.

Ключевые слова: стабильность, показатели качества, гель, диклофенак диэтиламина, сухой экстракт плодов каштана конского.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 43–46

The definition of gel «Algozan» stability during storage

D. S. Pulyaev

Stability is an important qualitative index of any medicine as it secures the keeping of medicine therapeutic features during several years in the process of usage and storage. As a result special attention should be paid to this index on the stage of working out and technology. The main aim of the work is the definition of gel «Algozan» stability which is used for the treatment of locomotor apparatus diseases and phlebitis. Based on organoleptic (form, colour, smell) and physical-chemical (colloidal and thermostability; pH) researches it has been established that the drug is not susceptible to external factors affect in the process of storage. The index «Particle Size» has been proposed for homogeneity control in the process of gel manufacturing and storage. Received data of microbiological research indicate that bacteria of *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* families have not been found in the medical form within the period of observation. Reogram of this worked out medical form indicates the thixotropic properties and characterizes its ability for structure restoration after the destruction, satisfactory anointing, ability for extrusion from the tube, good tube packaging after 2 years storage.

Key words: stability, qualitative indexes, gel, Diclofenac Diethylamine, dry extract of horse chestnut seeds.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 43–46

Стабільність є важливим показником якості лікарського препарату, оскільки забезпечує збереження його терапевтичних властивостей протягом кількох років у процесі використання й зберігання, і тому повинна бути об'єктом особливої уваги на етапах розробки його складу і технології.

Дослідження з вивчення стабільності повинні містити визначення тих показників м'якої лікарської форми, котрі можуть впливати на її якість, безпеку та/або ефектив-

ність і охоплювати фізичні, хімічні й мікробіологічні параметри гелю, а також вміст стабілізаторів [5,6].

Показниками, за якими здійснюють контроль якості гелю, крім реакцій ідентифікації та кількісного вмісту, є термічна та колоїдна стабільність, однорідність, значення рН, мікробіологічна чистота, середня маса вмісту упаковки та її герметичність. У результаті визначення впливу різних технологічних, фізико-хімічних факторів та умов зовнішнього середовища на стабільність пре-

парату можна встановити термін придатності готового лікарського засобу, період повторного дослідження для діючих речовин і рекомендувати умови зберігання [7].

Мета роботи

Визначення стабільності гелю Альгозан, що призначений для лікування захворювань опорно-рухового апарату та флебітів.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкт дослідження – гелю Альгозан на основі карбомеру, до складу якого увійшли диклофенак діетиламін, сухий екстракт із насіння гіркокаштана. Для встановлення терміну придатності використовували класичний метод визначення стабільності з періодичним аналізом зразків лікарської форми, що розфасована по 35 г у туби алюмінієві із внутрішнім лаковим покриттям (ТУ У 25463020-01-98). Дослідження виконали на 5 серіях гелю, при двох температурних режимах – 8–15°C і 15–25°C. Контроль здійснювали в терміни, що відповідали кожним 6 місяцям протягом 2 років. Рівень рН зразків визначали потенціометрично. Для зразків з електропровідним середовищем рН визначали безпосередньо на самих зразках експрес-методом.

Термостабільність визначали візуально – за відсутністю розшарування згідно з ГОСТ 29188.3-91. Пробірку з 8–10 г гелю поміщали у термостат із температурою 40–42°C на 7 діб, потім – у холодильник із температурою 10–12°C на 7 діб, після чого витримували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Колоїдну стабільність визначали візуально згідно з ГОСТ 29188.3-91. Пробірку, на 2/3 заповнену гелем, поміщали на водяну баню з температурою 45±2°C на 20 хв, центрифугували протягом 5 хв при швидкості 6000 об/хв. Однорідність визначали за допомогою мікроскопа «Люмам-Р1» за методикою Державної фармакопеї України (ДФУ). Фотографії отримували й опрацьовували за допомогою програмного забезпечення Scope Photo (version 3.0.12.498) [3,4].

Зовнішній вигляд і характерні органолептичні властивості зразків контролювали переглядом мазків гелю шаром 2–4 мм, нанесених на предметне скло. Герметичність контейнера та масу вмісту упаковки перевіряли за методиками ДФУ [2].

Результати та їх обговорення

Властивості гелю як єдиної фізико-хімічної системи зумовлюють показники компонентів, що входять до його складу. Тому будь-які зміни у складі або вмісті діючих і допоміжних речовин повинні супроводжуватись модифікаціями органолептичних і фізико-хімічних характеристик препарату. Органолептичні та фізико-хімічні показники гелю Альгозан наведено в таблиці 1.

Згідно з даними, гелю – це світло-коричнева однорідна густа маса зі слабким специфічним запахом, що зумовлений наявністю екстракту з насіння плодів гіркокаштана; під час зберігання маса не змінює свого вигляду.

Результати визначення термічної та колоїдної стабільності дають змогу зробити висновок, що препарат стійкий до перепаду температур та не матиме розшарування протягом зберігання.

Визначення рН гелю дало можливість встановити, що залежно від серії цей показник становить 6,82–7,3. За попередніми даними фармакологічних досліджень, саме нейтральне середовище м'якої лікарської форми надає необхідну терапевтичну дію препарату.

Важливим показником якості м'яких лікарських засобів є однорідність. Для контролю цього параметра під час виготовлення та зберігання гелю запропоновано показник розміру часток. Як показали експериментальні дані, усі зразки гелю були монодисперсними системами з коливанням величин часток дисперсних фаз від 1 до 2 мкм (рис. 1).

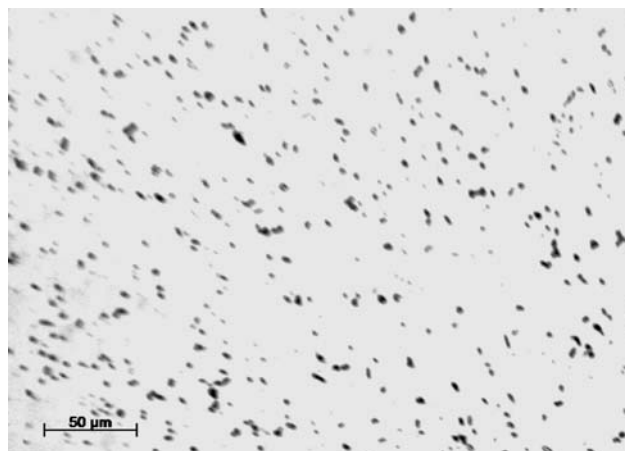


Рис. 1. Мікроскопічне дослідження гелю Альгозан.

Таблиця 1

Органолептичні та фізико-хімічні властивості гелю Альгозан

Номер серії	Органолептичні показники			Фізико-хімічні показники		
	Зовнішній вигляд	Колір	Запах	Колоїдна стабільність	рН	Термічна стабільність
110308	однорідна маса	світло-коричневий	слабкий специфічний	стабільний	7,05±0,06	стабільний
120308	однорідна маса	світло-коричневий	слабкий специфічний	стабільний	6,82±0,04	стабільний
130308	однорідна маса	світло-коричневий	слабкий специфічний	стабільний	6,81±0,08	стабільний
170308	однорідна маса	світло-коричневий	слабкий специфічний	стабільний	7,30±0,04	стабільний
180308	однорідна маса	світло-коричневий	слабкий специфічний	стабільний	7,03±0,07	стабільний

Примітка: Р±95%, n=6.

Таблиця 2

Результати контролю мікробної контамінації гелю Альгозан у процесі зберігання

№ серії	Загальна кількість мікроорганізмів в 1 г препарату		Мікроорганізми		
	бактерій	грибів	Enterobacteriaceae	S. aureus	Ps. aeruginosa
Початок досліджу					
110308	< 10	10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 6 місяців зберігання					
120308	< 10	10	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 12 місяців зберігання					
130308	10	< 20	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 18 місяців зберігання					
170308	10	< 20	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
Через 24 місяці зберігання					
180308	15	< 25	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту

Примітка: $P \geq 95\%$, $n=6$.

Лікування препаратом Альгозан передбачає багаторазове нанесення на поверхню шкіри. При контакті із зовнішнім середовищем може втрачатись волога. Саме тому вивчили втрату маси туб протягом терміну зберігання. Отримані результати свідчать, що маса вмісту туби є стабільною протягом терміну, знаходилась у межах припустимого від 33,6 до 36,4 г. Дослідження на герметичність туб засвідчило, що жодна із 10 не давала патьоків на фільтрувальному папері.

Лікарська форма як антимікробні агенти містила суміш ніпагіну та ніпазолу в концентрації 0,15% та 0,05% відповідно. За вимогами ДФУ і GMP, препарат треба випробувати на кількісний вміст та активність консервантів, що входять до його складу.

Тестування показали, що коливання кількісного вмісту ніпагіну, ніпазолу не перевищувало межі середньої помилки методики рідинної хроматографії і становило не більше ніж 1,65 мг і 0,55 мг відповідно.

Мікробіологічну чистоту визначали за методикою, що наведена у ДФУ. Результати дослідження мікробіологічної чистоти гелю наведено у таблиці 2.

Результати мікробіологічних досліджень свідчать, що в лікарській формі протягом терміну спостереження не виявлено бактерії родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Загальна кількість бактерій в 1 г препарату не перевищила 15, грибів – 25. За ступенем мікробної контамінації препарат відповідає вимогам ДФУ 1-го вид. для препаратів місцевого застосування.

Для прогнозування технологічних, споживчих властивостей, стабільності розробленого гелю вивчили реологічні характеристики. Дослідження виконали із використанням ротаційного віскозиметра «Реотест-2» (Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Напруження зсуву (τ , Па) зразків гелю до початку зберігання (№1) та наприкінці терміну зберігання (№2) вимірювали при кімнатній температурі. Результати встановлення показників ефективної в'язкості (η , Па·с) та напруження зсуву від його швидкості (Dr, с) наведено в таблиці 3.

Таблиця 3
Значення напруження зсуву та ефективної в'язкості зразків гелю

Dr	Зразок №1		Зразок №2	
	τ	η	τ	η
1	89,25	89,25	104,12	104,12
1,8	101,15	56,19	113,05	62,80
3	110,07	36,69	121,97	40,65
5,4	127,92	23,68	139,82	25,89
9	154,70	17,18	166,60	18,511
16,2	181,47	11,20	193,37	11,93
27	216,58	8,02	229,07	8,48
48,6	267,75	5,50	279,65	5,75
81	324,27	4,00	336,17	4,15
145,8	401,62	2,75	413,52	2,83
243	487,90	2,00	499,80	2,05
437,4	583,10	1,33	595,0	1,36
243	487,90	2,00	499,80	2,05
145,8	389,72	2,67	401,62	2,75
81	303,45	3,74	318,32	3,92
48,6	255,85	5,26	267,75	5,50
27	202,30	7,49	217,17	8,04
16,2	172,55	10,65	187,42	11,56
9	145,77	16,19	157,67	17,51
5,4	127,92	23,68	139,82	25,89
3	110,07	36,69	121,97	40,65
1,8	101,15	56,19	113,05	62,80
1	95,20	95,20	104,12	104,12

Примітка: $P \geq 95$, $n=5$.

Значення реологічних показників зразків гелю свідчать: напруження зсуву під дедалі більшою дією сили деформації збільшується, а ефективна в'язкість зменшується. Числові характеристики в'язкості для двох зразків незначно відрізняються. Ця здатність зберігати початкову консистенцію та текстуру протягом часу під впливом різних факторів указує на структурну стабільність гелю під час зберігання. Механічну стабільність зразків розраховували як відношення межі початкової міцності структури до значення межі системи, що піддалась руйнуванню протягом 10 хв при швидкості 1500 об/хв [1]. Дослідження

показників консистенції зразків гелю при тривалому напруженні зсуву показало, що обидва зразки мають однакову механічну стабільність (124 і 130 для зразків №1 і №2 відповідно). Структурно-механічні показники розробленої лікарської форми свідчать про наявність тиксотропних властивостей і характеризують її здатність до відновлення структури після руйнування, задовільне намазування, здатність до екструзії з туб, добре фасування в туби після зберігання протягом двох років.

Дослідження з визначення стабільності гелю Альгозан дали змогу зробити висновок про постійність фізико-хімічних показників препарату протягом двох років зберігання в тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі 8–25°C.

Висновки

За результатами органолептичних (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічних (колоїдна і термостабільність, рН) досліджень установили, що препарат не є чутливим до дії зовнішніх факторів під час зберігання.

Дослідили кількісний вміст та активність ніпагіну й ніпазолу, що входять до складу препарату. Результати свідчать, що протягом терміну спостереження не виявили збільшення вмісту мікроорганізмів і змін концентрації мікробних консервантів.

Протягом реологічних досліджень визначили, що протягом двох років зберігання технологічні та споживчі властивості гелю Альгозан не змінюються.

Результати дають можливість прогнозувати термін зберігання препарату протягом двох років при температурі 8–25°C та можуть бути враховані при розробці проекту методик контролю якості нагель Альгозан.

Список літератури

1. *Гладышева С.А.* Изучение консистентных свойств геля для профилактики и терапии алопеций / С.А. Гладышева, Е.В. Гладух, И.А. Пухальская и др. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – № 1. – С. 32.
2. Державна фармакопея України / Державне п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
3. *Михайленко В.В.* Розробка методик аналізу та вивчення стабільності гелю «Апіарт» / В.В. Михайленко, О.І. Тихонов, В.П. Черненко // Вісник фармації. – 2011. – № 4 (68). – С. 28–30.
4. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / [І.М. Перцев, О.Х. Пімінов, М.М. Слободянюк та ін.] ; за ред. І.М. Перцева. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.
5. *Fairweather W.R.* Regulatory, Design and Analysis Aspects of Complex Stability Studies / W.R. Fairweather // J. Pharm. Sci. – 1995. – V. 84. – P. 1322–1326.
6. Guidance for Industry ANDAs: Stability Testing of Drug Substances and Products U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) August 2013 Generics.
7. *Sumie Yo.* Stability of Drugs and Dosage Forms/ Yo. Sumie, J.S. Valentino // Kluwer Academic Publishers. – New York, 2002. – 268 p.

Відомості про автора:

Пуляєв Д.С., к. фарм. н., асистент каф. заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет,
E-mail: p.d.s.nfau@gmail.com.

Надійшла в редакцію 21.11.2013 р.