

## **ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ «ДІАФЕНАТ»**

© Н. А. Гербіна

*Національний фармацевтичний університет, Харків*

**Резюме:** проведено комплекс досліджень основних показників якості ректальних супозиторіїв з сукцифенатом, діакаамфом і анестезином. Досліджено зміну основних показників якості в процесі зберігання при двох температурних режимах: 15–25 °С (кімнатна температура) та 8–15 °С (прохолодне місце) протягом 27 місяців. Визначено рекомендований термін придатності – 2 роки при температурі 8–15 °С.

**Ключові слова:** супозиторії, проктологія, показники якості, стабільність.

**Вступ.** В останні десятиріччя відзначається суттєва тенденція до поширення деструктивно-запальних захворювань прямої кишки, які входять до десятки найбільш розповсюджених хвороб серед населення України та світу. Геморой, проктити, анальні тріщини – патологічні явища, які спричиняють пацієнту не тільки фізичні страждання, але й глибокі моральні переживання. Лікування таких хвороб потребує застосування комбінації діючих речовин різних фармакологічних груп в одній раціональній лікарській формі, оскільки вони характеризуються низкою симптомів (біль, кровотеча, запальний процес, пошкодження слизової оболонки прямої кишки та ін.) [7, 9, 10].

На кафедрі заводської технології ліків НФаУ під керівництвом проф. Д. І. Дмитрієвського розроблено новий комбінований препарат у вигляді супозиторіїв під умовною назвою «Діафенат», до складу якого включені, враховуючи симптоми захворювань прямої кишки, оригінальні вітчизняні субстанції: гемостатик – натрієва сіль 4-ацетилсукцинанілової кислоти (сукцифенат), речовина з репаративною та протизапальною активністю – (±)-цис-3-(2'-бензimidазоліл)-1,2,2-триметил-циклопентанкарбонова кислота (діакаамф), а також місцевий анестетик – анестезин. Як основу підібрано сплав проксанолу-268 з поліетиленоксидом 400 та пропіленгліколем [8].

Одним із найважливіших завдань розробки нового готового лікарського засобу є дослідження його стабільності у процесі зберігання, при цьому придатність лікарського засобу контролюється за органолептичними і фізико-хімічними показниками, мікробіологічною стабільністю та специфічною фармакологічною активністю. Набір показників якості для контролю досліджуваного засобу в процесі зберігання і показники якості, закладені в специфікації, як правило, не збігаються. При дослідженні стабільності рекомендовано застосовувати додаткові показники, селективніші і чутливіші методи аналізу, щоб мати змогу виявляти

навіть незначні зміни якості. Невідповідність одного із перерахованих критеріїв свідчить про нестабільність розробленого препарату, оскільки може призвести до погіршення споживчих властивостей та зменшення його терапевтичної ефективності [1–3, 6].

Враховуючи вищенаведене, **метою даної роботи** є вивчення стабільності та визначення терміну придатності супозиторіїв «Діафенат».

**Методи дослідження.** Дослідження стабільності розроблених супозиторіїв здійснювали за такими показниками: опис, ідентифікація та кількісний вміст діючих речовин, середня маса, однорідність маси, розпадання, рН, мікробіологічна чистота [4, 5].

Для ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у комбінованому засобі «Діафенат» використовували реакції на такі окремі функціональні групи, як карбоксильну (діакаамф), первинну ароматичну (анестезин) та карбоксилат іон (сукцифенат). Відповідно до сучасних вимог проводити ідентифікацію за кольоровими реакціями недостатньо, тому, крім запропонованих реакцій, АФІ ідентифікували методом високоєфективної рідинної хроматографії у ході проведення кількісного визначення (ДФУ, п. 2.2.29). На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаного при кількісному визначенні, час утримування піків сукцифенату, анестезину і діакаамфу збігався з часом утримування піків на сукцифенату, анестезину і діакаамфу на хроматограмі розчину порівняння.

Дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв проводили на кафедрі мікробіології НФаУ під керівництвом проф. Н. І. Філімонової.

Статистичну обробку отриманих результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних досліджень проводили згідно з вимогами ДФУ, Доповнення 1, п. 5.3.

**Результати й обговорення.** Вивчення стабільності супозиторіїв «Діафенат» у процесі зберігання про-

водили на 5 серіях дослідних зразків, які зберігались у контурних чарункових упаковках із полівінілхлоридної плівки. Проводили аналіз супозиторіїв відразу після приготування і через кожні 6 місяців протягом 27 місяців.

Супозиторії витримували при двох температурних режимах: 15,0–25,0 °С (кімнатна температура) та 8,0–15,0 °С (прохолодне місце) протягом 27 місяців.

Результати вивчення стабільності в процесі зберігання супозиторіїв «Діафенат» наведені у таблиці 1.

Згідно з отриманими результатами, супозиторії «Діафенат» відповідають вимогам показників якості, закладених у проєкті методів контролю якості (МКЯ) впродовж усього терміну зберігання. Різний температурний режим зберігання суттєво не впливає на основні показники якості супозиторіїв. За показниками «Опис» супозиторії протягом усього часу спостереження залишались у незмінній формі, світло-жовтого кольору, без запаху і сколів; при перегляді поздовжніх зрізів не спостерігались вкраплення, тобто супозиторії залишались однорідними. Серед-

ня маса і однорідність маси залишались у межах, передбачених в МКЯ. Кількісний вміст АФІ протягом терміну спостереження практично не змінювався порівняно з початковими показниками, як на момент виготовлення, що засвідчує оптимальний підбір допоміжних речовин і технології. Необхідно зазначити, що показники рН водного вилучення супозиторіїв при температурі зберігання 15–25 °С дещо вищі порівняно з рН супозиторіїв, які зберігалися при 8,0–15,0 °С.

Таким чином, за результатами проведених досліджень розроблені супозиторії рекомендовано зберігати при температурі 8,0–15,0 °С протягом 2 років.

**Висновки.** Досліджено показники якості (опис, ідентифікація та кількісний вміст діючих речовин, середня маса, однорідність маси, розпадання, рН, мікробіологічна чистота) супозиторіїв «Діафенат» в процесі зберігання при двох температурних режимах: 15–25 °С (кімнатна температура) та 8–15 °С (прохолодне місце) протягом 27 місяців. Визначено рекомендований термін придатності – 2 роки при температурі 8–15 °С.

#### Список літератури

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х т. / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Х. : НМТ, 2011. – Т. 3. – 520 с.
2. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей / Т. Г. Ярних, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова [та ін.] // Ліки України. – 2013. – № 2 (15). – С. 16–18.
3. Гриценко В. І. Дослідження стабільності супозиторіїв «Тамсулопрост» в процесі зберігання / В. І. Гриценко, О. А. Рубан // 36. наук. спраць спів. роб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – 23 (4). – С. 456–461.
4. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 2 допов. – Х. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
6. Изучение стабильности суппозиторииев спантогамом / Н. С. Назаренко, Д. П. Могилевский, А. С. Володина, А. И. Сливкин // Вестник ВГУ. – 2008. – № 1. – С. 154–158. – Серия: химия, биология, фармация.
7. Овчинников Л. К. Геморрой и принципы его лечения / Л. К. Овчинников, Е. А. Овчинникова // Рос. аптеки. – 2009. – № 8. – С. 20-25.
8. Пат. 44173 Україна, МПК А 61 К 31/00, А 61 К 9/02. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв для лікування проктологічних захворювань / Кондратюк Н. А., Куценко Т. О., Мерзлікін С. І., Дмитрієвський Д. І., Грудько В. О.; заявник і патентовласник Нац. фармац. ун-т. – № u200902766; заявл. 25.03.2009; опубл. 25.09.2009, Бюл. № 18.
9. Cosman B. Prognosis for proctology / B. Cosman // Dis. Colon Rectum. – 2008. – Vol. 51, № 5. – P. 491–493.
10. Gupta P. J. Suppositories in anal disorders: a review / P. J. Gupta // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2007. – Vol. 11, № 3. – P. 165–170.

#### ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ «ДИАФЕНАТ»

**Н. А. Гербина**

*Национальный фармацевтический университет, Харьков*

**Резюме:** проведен комплекс исследований показателей качества ректальных суппозиторииев с сукцифенатом, диакамфом и анестезином. Исследовано изменение основных показателей качества в процессе хранения при двух температурных режимах: 15–25 °С (комнатная температура) и 8–15 °С (прохладное место) в течение 27 месяцев. Определен рекомендуемый срок годности – 2 года при температуре 8–15 °С.

**Ключевые слова:** суппозитории, проктология, показатели качества, стабильность.

Таблиця 1. Результати вивчення стабільності супозиторіїв «Діафенат» у процесі зберігання

Найменування показників за МКЯ	Опис	Термін зберігання, міс.													
		температура зберігання 15,0–25,0 °С						температура зберігання 8,0–15,0 °С							
		поч.	6	12	18	24	27	поч.	6	12	18	24	27		
	норми АНД	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Супозиторії торпедоподібної форми, світло-жовтого кольору, без запаху, без сколів та вкраплень	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Відповідність часу утримування (ВЕРХ)	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Відповідність часу утримування (ВЕРХ)	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Відповідність часу утримування анестезину	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Середня маса, г	2,96 ± 0,03	2,92 ± 0,03	2,98 ± 0,05	3,05 ± 0,04	3,10 ± 0,05	2,92 ± 0,05	3,05 ± 0,04	2,92 ± 0,04	3,10 ± 0,03	3,06 ± 0,05	2,99 ± 0,04	3,06 ± 0,05	2,94 ± 0,03	
	Одно-рідність маси	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Відхилення не повинно перевищувати 5 %	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Розпадання	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	Дослідження після 60 хв – відсутні будь-яких цілісних частинок супозиторію на дисках	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує	Витри-мує
	5,0-7,0	5,81 ± 0,04	5,88 ± 0,05	5,75 ± 0,05	5,78 ± 0,04	5,92 ± 0,05	5,96 ± 0,04	5,80 ± 0,05	5,75 ± 0,04	5,78 ± 0,04	5,88 ± 0,04	5,78 ± 0,05	5,88 ± 0,04	5,85 ± 0,03	
	Мікробіологічна чистота	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Бактерії і гриби не >100, Enter., P.s. aureg., St. aureus не допускаються	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
	Кількісний вміст Дакамафу, г	0,1275 ± 0,0002	0,1280 ± 0,0004	0,1274 ± 0,0003	0,1268 ± 0,0002	0,1257 ± 0,0003	0,1267 ± 0,0003	0,1295 ± 0,0005	0,131 ± 0,0004	0,1292 ± 0,0004	0,1284 ± 0,0005	0,1278 ± 0,0002	0,1284 ± 0,0005	0,1280 ± 0,0002	
	Кількісний вміст сукцифенату, г	0,0982 ± 0,0004	0,0980 ± 0,0003	0,0987 ± 0,0002	0,0976 ± 0,0005	0,0966 ± 0,0003	0,0970 ± 0,0004	0,1062 ± 0,0002	0,1051 ± 0,0001	0,1033 ± 0,0004	0,1021 ± 0,0002	0,1014 ± 0,0004	0,1021 ± 0,0002	0,1031 ± 0,0002	
	Кількісний вміст анестезину, г	0,0992 ± 0,0004	0,0987 ± 0,0004	0,0984 ± 0,0002	0,0986 ± 0,0003	0,0984 ± 0,0002	0,0985 ± 0,0003	0,1022 ± 0,0002	0,1014 ± 0,0003	0,0996 ± 0,0002	0,0994 ± 0,0004	0,0998 ± 0,0002	0,0994 ± 0,0004	0,0995 ± 0,0002	

Примітка: кількість вимірювань n = 5, P = 95%.

STUDY OF STABILITY AND DEFINITIONS OF EXPIRATION DATE FOR SUPPOSITORY «DIAFENAT»

N. A. Herbina

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Summary:** the research of succyphenat, diacamph and anestezin rectal suppositories basic indicators was conducted. The change of the main quality indicators during storage at two temperatures: 15–25 ° C (room temperature) and 8–15 ° C (cool place) for 27 months was investigated. The shelf life – 2 years at a temperature of 8–15 ° C was recommended.

**Key words:** suppositories, proctology, quality, stability.

Отримано 08.02.2016