

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ СУППОЗИТОРИЕВ С ПАНТОГАМОМ

Н. С. Назаренко², Д. П. Могилевский¹, А. С. Володина², А. И. Сливкин²

¹ ГУП «Воронежфармация»,

² Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию 17.03.2008 г.

Аннотация. В статье представлены результаты исследования стабильности суппозиторий, содержащих пантогам и определены сроки годности. Установлено, что разработанная нами новая лекарственная форма с пантогамом стабильна в течение двух лет.

Ключевые слова: стабильность, суппозитории, пантогам, микробиология

Abstract. This article presents the results of research of stability and certain shelf-life. It is established, that the new developed medicinal form with pantogam is stable within two years.

Key words: stability, suppository, panthogam, microbiology

Изготовление и особенно хранение лекарственных препаратов нередко сопровождается изменением их свойств, с различной степенью проявления. Это ведет к уменьшению содержания лекарственных веществ или снижению их фармакологической активности, появлению новых примесей, изменению свойств лекарственных форм и т.д. Подобные явления влияют на срок годности препаратов, который может колебаться в широких пределах: от нескольких часов до нескольких лет.

Целью настоящего исследования явилось изучение стабильности и установление сроков годности разработанных новых суппозиторий, содержащих пантогам.

В качестве объекта исследования были выбраны суппозитории с пантогамом на основе «твердый жир» с добавлением ПАВ в количестве 3 %. Изучалось 5 серий суппозиторий в процессе хранения при комнатной температуре и в холодильнике (4 ± 1 °C). Суппозитории хранили в ленте ячеистой из ПВХ и в ленте из алюминиевой фольги. Качество суппозиторий проверяли в день приготовления, а также через 3, 6, 12, 18, 24 мес.

Физико-химические показатели качества определяли по общепринятым методикам [1, 2, 3].

В таблице 1 и 2 представлены полученные результаты. Суппозитории имели одинаковую форму, однородные на разрезе, без механических включений и блесков, белого цвета с желтоватым оттенком, средняя масса 2,0 г, отклонение от средней массы не превышало ± 5 %. Значение pH 10 %-ного водного извлечения из суппозиторий,

определенного потенциометрическим методом, находилось в пределах 7,0—8,0.

В тоже время, в процессе хранения при комнатной температуре, наблюдалось увеличение времени полной деформации примерно с 8 до 14 мин. и возрастание кислотного, перекисного и йодного чисел.

По физико-химическим показателям все суппозитории отвечали требованиям НД.

Важным требованием, определяющим качество суппозиторий, является их микробиологическая стабильность, зависящая от микробной чистоты [1, 3, 4].

Как и для других лекарственных форм для суппозиторий она зависит от контаминации микроорганизмами вспомогательных веществ, упаковки, от условий получения и от гигиены производственного персонала. В настоящее время существуют определенные требования к микробиологической чистоте суппозиторий:

- Общее число аэробных бактерий — не более 1000 в 1 г или в 1 мл;
- Общее число грибов — не более 100 в 1 г или в 1 мл;
- Отсутствие *Escherichia coli* в 1 г или в 1 мл.

Микробиологический контроль осуществляли в соответствии с общей ФС «Испытания на микробиологическую чистоту» и разделами ГФ XI. Испытания проводили непосредственно после изготовления суппозиторий, через год и окончательно через два года. Полученные результаты представлены на рис. 1, 2 и в таблице 3.

Методика проведения испытания суппозиторий на микробиологическую чистоту:

Навеску свечей 10 г в асептических условиях эмульгировали в 100 мл фосфатного буферного

Таблица 1

Показатели качества суппозиториев с пантогамом в процессе естественного хранения при температуре $(4\pm 1)^\circ\text{C}$

Срок хранения, мес.	Показатели качества суппозиториев										
	Внешний вид	Средняя масса, г	РН водной вытяжки	Температура плавления, $^\circ\text{C}$	Время полной деформации, мин	Дисперсность	Кислотное число	Перекисное число	Йодное число	Подлинность (max поглощения в УФ области 507 нм)	Содержание пантогама, %
0	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,5$	$36,9\pm 0,3$	8 ± 1	Не более 80 мкм	0,499	2,8	18,7	507 нм	$99,98 \pm 1,59$
3	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,5$	$36,9\pm 0,3$	9 ± 1	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,0	507 нм	$99,72 \pm 1,32$
6	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,5$	$36,9\pm 0,3$	9 ± 1	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,0	507 нм	$99,72 \pm 1,32$
12	Однородны	$2\pm 0,04$	$7,5\pm 0,5$	$37,0\pm 0,3$	9 ± 2	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,0	507 нм	$99,68 \pm 1,29$
18	Однородны	$2\pm 0,06$	$7,5\pm 0,5$	$36,9\pm 0,3$	9 ± 2	Не более 80 мкм	0,515	2,8	18,7	507 нм	$100,16 \pm 1,09$
24	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,5$	$36,9\pm 0,3$	11 ± 1	Не более 80 мкм	0,512	2,8	18,5	507 нм	$99,58 \pm 1,25$

Таблица 2

Показатели качества суппозиториев с пантогамом в процессе естественного хранения при температуре $(20\pm 5)^\circ\text{C}$

Срок хранения, мес	Показатели качества суппозиториев										
	Внешний вид	Средняя масса, г	РН водной вытяжки	Температура плавления, $^\circ\text{C}$	Время полной деформации, мин	Дисперсность	Кислотное число	Перекисное число	Йодное число	Подлинность (max в УФ области 507 нм)	Содержание пантогама, %
0	Однородны	$2\pm 0,06$	$7,5\pm 0,9$	$36,9\pm 0,3$	8 ± 1	Не более 80 мкм	0,499	2,8	18,7	507 нм	$99,97 \pm 1,42$
3	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,8$	$36,9\pm 0,3$	9 ± 1	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,0	507 нм	$99,64 \pm 1,57$
6	Однородны	$2\pm 0,05$	$7,5\pm 0,8$	$36,9\pm 0,3$	9 ± 1	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,0	507 нм	$99,64 \pm 1,57$
12	Однородны	$2\pm 0,04$	$7,5\pm 0,9$	$37,0\pm 0,3$	12 ± 2	Не более 80 мкм	0,610	2,9	19,5	507 нм	$99,77 \pm 1,44$
18	Однородны	$2\pm 0,09$	$7,5\pm 0,9$	$36,9\pm 0,3$	12 ± 2	Не более 80 мкм	0,815	3,2	19,7	507 нм	$99,34 \pm 1,79$
24	Однородны	$2\pm 0,07$	$7,5\pm 0,8$	$36,9\pm 0,3$	11 ± 1	Не более 80 мкм	0,812	3,1	19,5	507 нм	$100,58 \pm 1,52$

Таблица 3

Результаты микробиологического исследования суппозиториев с пантогамом

Пробы	Определение числа аэробных бактерий в 1 г пробы			Кол-во бактерий в 1 г	Определение общего числа грибов в 1 г пробы			Определение Escherichia coli в 1 г
	Количество выросших аэробных бактерий при разведении				Количество выросших грибов при разведении:	Кол-во грибов в 1 г		
	1:10	1:100	1:1000				1:10	
Результат микробиологических исследований свечей сразу после приготовления								
1	13	1	нет	1,3*10 ²	—	нет	—	отрицательно
2	6	нет	нет	6*10 ¹	—	нет	—	отрицательно
3	24	2	нет	1,2*10 ²	—	нет	—	отрицательно
4	8	нет	нет	8*10 ¹	—	нет	—	отрицательно
5	31	3	нет	3,1*10 ²	—	нет	—	отрицательно
6	54	4	нет	5,4*10 ²	3	нет	3*10 ¹	отрицательно
7	26	2	нет	2,6*10 ²	—	нет	—	отрицательно
8	7	нет	нет	7*10 ¹	—	нет	—	отрицательно
Продолжение таблицы 3.								
9	14	1	нет	1,4*10 ²	—	нет	—	отрицательно
10	52	4	нет	5,2*10 ²	2	нет	2*10 ¹	отрицательно
Среднее	23,5	1,7	—	2,23*10 ²	0,5	—	0,5*10 ¹	—
Результат микробиологических исследований свечей после года хранения при t=4+/-1 С								
1	5	—	нет	5*10 ²	—	нет	—	отрицательно
2	18	2	нет	2*10 ²	—	нет	—	отрицательно
3	12	1	нет	1,2*10 ²	—	нет	—	отрицательно
4	6	—	нет	6*10 ²	—	нет	—	отрицательно
5	44	4	нет	4,4*10 ²	2	нет	2*10	отрицательно
6	67	5	нет	6,7*10 ²	3	нет	3*10	отрицательно
7	34	3	нет	3,4*10 ²	—	нет	—	отрицательно
8	24	2	нет	2,4*10 ²	—	нет	—	отрицательно
9	8	—	нет	8*10 ²	—	нет	—	отрицательно
10	51	4	нет	5,1*10 ²	1	нет	1*10	отрицательно
Среднее	26,9	2,1	—	4,42*10 ²	0,6	—	0,6*10	—
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости (ФБР с твином) на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен							
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при t=32,5 С в течение всех исследований, пророста питательных сред не зарегистрировано.							
Результат микробиологических исследований свечей после двух лет хранения при t=4+/-1 С								
1	6	—	нет	11*10 ²	—	нет	—	отрицательно
2	15	2	нет	5*10 ²	—	нет	—	отрицательно
3	6	2	нет	8*10 ²	—	нет	—	отрицательно
4	21	—	нет	6*10 ²	—	нет	—	отрицательно
Продолжение таблицы 3.								
5	19	6	нет	8*10 ²	2	нет	2*10	отрицательно
6	34	5	нет	9*10 ²	3	нет	3*10	отрицательно
7	69	6	нет	6,7*10 ²	—	нет	—	отрицательно
8	42	2	нет	3,3*10 ²	—	нет	—	отрицательно
9	4	—	нет	8*10 ²	—	нет	—	отрицательно
10	65	6	нет	5,8*10 ²	4	нет	2*10	отрицательно
Среднее	28,1	2,9	—	7,08*10 ²	0,9	—	0,7	—
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости (ФБР с твином) на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен							
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при t=32,5 С в течение всех исследований, пророста питательных сред не зарегистрировано.							

раствора рН 7,0 (ФБР) с помощью стеклянных бус и минимального количества эмульгатора (Твин-80); при этом применялось механическое встряхивание и нагревание до t не более 45 С. После получения гомогенной эмульсии проба разводилась в 10 мл стерильного ФБР до 1:100 и 1:1000, затем по 1 мл из каждого разведения вносились в стерильные чашки Петри с последующей заливкой на среду №1 (питательный мясопептонного агар) и №2 (среда Сабуро). Чашки Петри с застывшей средой переворачивали и инкубировали при 32,4 С и 22,5 °С. Через 48 час и окончательно через 5 суток подсчитывалось число выросших колоний аэробных бактерий и грибов. Окончательное количество бактериальных колоний подсчитывали с двух чашек, находили среднее значение и умножали на показатель соответствующего разведения.

При проведении испытания на *Escherichia coli* образцы свечей в кол-ве 10 г помещали в среду №11 (лактозный бульон), эмульгировали с использованием стеклянных бус и твина-80 и инкубировали в течение 3 часов при температуре 32,5 С. Затем 10 мл засеянной среды №11 помещали в 100 мл среды №3 (среда для обогащения сем. *Enterobacteriaceae*) и инкубировали при 32,5 °С в течение 18—24 ч. После инкубации проводили высеивание бактериальной петлей на среду №4 (агар Эндо). На среде Эндо колонии *Escherichia coli* образуют характерные малиновые колонии диаметром 2—4 мм с металлическим блеском или без него. При отсутствии роста колоний выдается отрицательный результат о наличии *Escherichia coli* в пробе. Полученные результаты представлены в виде графиков и таблиц.

Из представленных данных видно, что обе группы суппозиториев отвечают требованиям нормативной документации по микробиологической чистоте в течение всего периода хранения. Полученные данные свидетельствуют о том, что общее число аэробных бактерий и грибов в 1 г проб в экспериментальной лекарственной форме намного ниже принятых норм, при полном отсутствии *E. coli*.

Тем не менее, хорошо заметна более значительная динамика роста микроорганизмов в суппозиториях, хранившихся при комнатной температуре.

Все это позволяет сделать вывод о том, что суппозитории были приготовлены с соблюдением всех норм и правил по микробиологическим показателям, с использованием качественных субстанций и вспомогательных веществ. Хранение было организовано правильно, в результате чего микробиологическая чистота существенно не изменилась.

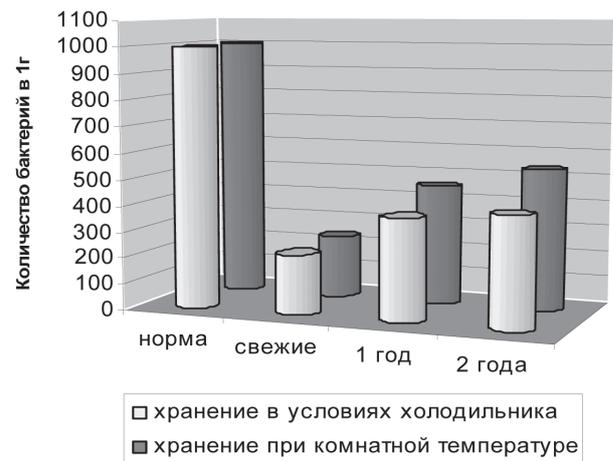


Рис. 1. Определение общего числа аэробных бактерий



Рис. 2. Определение общего числа грибов

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о стабильности суппозиториев с пантогамом по всем показателям качества в течение 24 месяцев в герметично запаянной ленте яичковой из ПВХ и в ленте из алюминиевой фольги. Это позволило рекомендовать срок годности препарата в условиях холодильной камеры в течение двух лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа./МЗ СССР.—XI изд., М., 1989.
2. ФСП-42 0348395903 «Пантогам».
3. Державна фармакопея України.-перше видання.— Харків, 2001.
4. Бухарцева Е.В. Микробная загрязненность суппозиториев, возможность их деконтаминации / Бухарцева Е.В., Кивман Г.Я., Шуб Т.А. // Фармация. 2001.— №5. С. 11—14.

Назаренко Н. С. — ассистент кафедры ФХ и ФТ, Воронежского государственного университета; e-mail: naza2007@list.ru

Могилевский Д.П. — врач-бактериолог, ГУП ВО Воронежфармация; e-mail: dpm48@mail.ru

Володина А.С. — ассистент кафедры ФХ и ФТ Воронежского государственного университета; e-mail: anyv@ya.ru

Сливкин А.И. — профессор, зав. кафедрой ФХ и ФТ; e-mail: offis@pharm.vsu.ru

Nazarenko N. S. — assistant at the Chair of PhCh and PhT, Voronezh State University; e-mail: naza2007@list.ru

Mogilevsky D. P. — Phisician-bacteriologist, SMM VoroneshPharmacy; e-mail: dpm48@mail.ru

Volodina A. S. — assistant at the Chair of PhCh and PhT,, Voronezh State University; e-mail: anyv@ya.ru

Slivkin A.I. — professor, the head of chair for PhCh and PhT, Voronezh State University; e-mail: offis@pharm.vsu.ru