

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НООТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ — СУППОЗИТОРИЕВ

Д. А. Сливкин², В. Ф. Дзюба¹, С. Н. Суслина², А. А. Смирных³,
А. И. Сливкин¹, Е. Ю. Турбина¹, М. А. Веретенникова¹

¹ Воронежский государственный университет

² Российский университет дружбы народов

³ Воронежский государственный университет инженерных технологий

Поступила в редакцию 23.09.2011 г.

Аннотация. Проведены исследования стабильности суппозитория с пантогамом и янтарной кислотой в стандартных условиях в течение 24 месяцев. Изучение и сравнительный анализ стандартных показателей для 40 образцов четырех составов суппозитория, упакованных в алюминиевую фольгу, свидетельствуют о соответствии стандартным показателям и возможности хранения новых лекарственных форм при +4 °С в течение 2 лет. Показана возможность контроля качества суппозитория по величине доверительных интервалов отклонений эффективной вязкости.

Ключевые слова: суппозитории, пантогам, янтарная кислота, вискозиметр, реология, эффективная вязкость, контроль качества, микробиологическая чистота, срок хранения.

Abstract. Suppositories with pantogam and succinic acid stability researches are conducted in standard conditions during of 24 months. Studying and comparative analysis standard score for 40 samples of four structures suppositories, packed into an aluminum foil, testify to conformity to standard indicators and to possibility of storage of new medicinal forms at +4 °С during of 2 years. A quality assurance possibility suppository on size of confidential intervals of deviations of effective viscosity is shown.

Key words: suppositories, pantogam, amber acid, viscometer, a rheology, effective viscosity, quality assurance, microbiological cleanliness, a period of storage.

Среди лекарственных форм (ЛФ) важное место занимают суппозитории, применение которых позволяет снизить дозу лекарственного вещества, уменьшить уровень аллергических реакций, увеличить биодоступность и обеспечить быстроту действия ЛФ. Терапевтический эффект при использовании суппозитория осуществляется за счет комплексного действия лекарственного вещества (ЛВ) и основы, которая обеспечивает реологические свойства ЛФ, и определяет стабильность связнодисперсных систем, влияет на точность дозирования и др.

Рациональный, обоснованный выбор основы при разработке мягких лекарственных форм, в частности суппозитория, в значительной степени определяет стабильность при их хранении.

Целью работы является исследование устойчивости суппозитория с пантогамом и янтарной кислотой в процессе хранения, а также изучение возможности контроля качества разработанных ЛФ

с использованием реологических характеристик объекта.

Сравнительное исследование устойчивости т.е. контроля качества в процессе хранения осуществлялось для разработанных суппозитория упакованных в алюминиевую фольгу следующих составов (табл. 1).

Хранение суппозитория осуществлялось в холодильнике при +4 °С (± 1 °С). Качество лекарственных форм проверялось: в день изготовления, затем через 3, 6, 12, 18, 24 месяца после начала хранения.

Контроль качества разработанных ЛФ в процессе хранения проводился с использованием стандартных показателей в соответствии с ГФ XI: по внешнему виду, определению средней массы, температуре плавления, времени полной деформации, кислотному числу, йодному числу, перекисному числу, а также по дополнительным реологическим характеристикам таким как величина эффективной вязкости. Измерение вязкости осуществлялось после начала приложения нагрузки при 37 °С и 42 °С, и скорости сдвига от 5,4 до 145,8 с.

© Сливкин Д. А., Дзюба В. Ф., Суслина С. Н., Смирных А. А., Сливкин А. И., Турбина Е. Ю., Веретенникова М. А., 2012

Состав разработанных суппозиториев

№ состава	Название вещества	Содержание		Ссылка публикаций
		грамм	%	
1	Пантогам	0,25	12,5	Журн. «Фармация». 2009. — № 6. с. 19—22.
	Твердый жир	1,69	84,5	
	Эмульгатор Т — 2	0,06	3,0	
2	Пантогам	0,20	14,3	Вестник ВГУ, сер. Химия, Биология, Фармация 2011. № 1. с. 177—185.
	Янтарная кислота	0,20	14,3	
	Твердый жир типа А	1,00	71,4	
3	Пантогам	0,20	14,3	Вестник ВГУ, сер. Химия, Биология, Фармация. 2010. № 2. с. 144—149.
	Кислота янтарная	0,20	14,3	
	Твердый жир типа А	0,96	68,4	
	Эмульгатор Т — 2	0,04	3,0	
4	Пантогам	0,14	10,0	Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине. Матер. всерос. с междунар. учас. научн.-практ. конф. Воронеж, ИПЦ ВГУ, 26-27 апреля 2011 г. с. 366—368.
	Янтарная кислота	0,14	10,0	
	Хитозан	0,14	10,0	
	Массупол	0,98	70,0	

Реологические характеристики, такие как время полной деформации, динамическая вязкость входят в набор официальных параметров контроля качества, т.е. стандартизации суппозиториев в процессе производства и хранения. [1—3] Суппозитории имели одинаковую форму, гладкую поверхность, цвет светло желтый, однородность в разрезе без механических включений и вкраплений, обладали достаточной твердостью и оптимальной температурой плавления (табл. 2, 3).

Отклонение от средней массы для всех образцов не превышало $\pm 5\%$. Время полной деформации для всех исследуемых образцов не превышает определяемый соответствующим стандартом временной предел — 15 мин — (табл. 2, 3) [1].

Метрологические характеристики количественного определения пантогама и янтарной кислоты в суппозиториях представлены в табл. 4.

Сравнительный анализ полученных результатов в процессе хранения суппозиториев (табл. 2, 3) по таким показателям как внешний вид, средняя масса, рН водной вытяжки, температура плавления, время полной деформации, дисперсность, кислотное число, перекисное число, йодное число, подлинность и количественное содержание действующих веществ находятся в пределах допустимых стандартом значений для ректальных ЛФ [1, 4], что подтверждает стабильность приготовленных суппозиториев, упакованных в печатную алюминие-

вую фольгу, по всем показателям качества в течение 24 месяцев при $+ 4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 1^{\circ}$).

Представленный выше метод контроля качества суппозиториев, применяющийся как в процессе хранения, так и в процессе производства ректальных лекарственных форм, достаточно трудоемкий. Метод может быть усовершенствован, повышена его точность и эффективность при введении в качестве контролируемого параметра величины отклонения эффективной вязкости от ее начального значения, с определением величины отклонения любых двух и более результатов ее измерения при поэтапном возрастании или убывании градиента скорости сдвига в одинаковых условиях.

Наряду с известными требованиями, предъявляемыми к основам, суппозитории должны обладать определенными структурно-механическими свойствами: способностью легко формироваться, сохранять необходимую твердость, обладать оптимальными показателями пластичности, вязкости, полной деформации и др. Доверительные интервалы отклонений эффективной вязкости, которые определяются методами экспертной оценки параметров качества суппозиториев, например в процессе изготовления, представляют собой сводные базы данных, получаемых расчетными методами на основе экспериментальных результатов эффективной вязкости ($\eta_{эф}$) для ректальных суппозиториев, полностью соответствующих по своему

Показатели качества суппозиториев с пантогамом в процессе хранения при температуре $(4 \pm 1)^\circ\text{C}$. Состав № 1

Показатели качества суппозиториев											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Срок хранения месяц	Внешний вид	Средняя масса, г	РН водной вытяжки	Температура плавления, $^\circ\text{C}$	Время полной деформации, мин	Дисперность	Кислое число	Перекисное число	Йодное число	Подлинность (максимум УФ 507 нм), ИК-спектры совпадение в обл. 1700—400 cm^{-1}	Содержание пантогама, %
0	одно- родны	$2 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,2$	$37,1 \pm 0,3$	9 ± 1	Не более 80 мкм	0,505	2,8	18,5	507 нм	$99,90 \pm 1,50$
6	одно- родны	$2 \pm 0,4$	$7,5 \pm 0,2$	$36,8 \pm 0,3$	10 ± 1	Не более 80 мкм	0,500	2,8	18,6	507 нм	$99,82 \pm 1,30$
12	одно- родны	$2 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,2$	$37,1 \pm 0,2$	10 ± 2	Не более 80 мкм	0,498	2,8	18,3	507 нм	$100,20 \pm 1,25$
18	одно- родны	$2 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,2$	$36,8 \pm 0,2$	9 ± 2	Не более 80 мкм	0,510	2,8	18,5	507 нм	$99,88 \pm 1,10$
24	одно- родны	$2 \pm 0,6$	$7,5 \pm 0,2$	$37,0 \pm 0,2$	10 ± 2	Не более 80 мкм	0,500	2,8	18,0	507 нм	$99,78 \pm 1,26$

комплексу свойств кондиционным образцам продукции. Определение доверительных интервалов отклонений эффективной вязкости, которые определяются экспертной оценкой параметров качества суппозиториев при изготовлении можно выразить зависимостью:

$$\Delta, \% = \left[\eta_{\text{эф}} - \eta_{\text{эф}}^1 / \frac{(\eta_{\text{эф}} + \eta_{\text{эф}}^1)}{2} \right] \times 100 \quad (\text{a})$$

Где $\eta_{\text{эф}}$ и $\eta_{\text{эф}}^1$ — эффективная вязкость суппозитория в рамках параметров эксперимента: температура $t, ^\circ\text{C}$ ($t', ^\circ\text{C}$), градиенты скорости сдвига $D_r \cdot \text{C}^{-1}$ (D_r', C^{-1}) и времени от начала приложения нагрузки (градиента скорости сдвига) к исследуемому образцу r, c (r', c') [5].

Эффективная вязкость тесно связана с температурой плавления, временем полной деформации, и, совершенно очевидно, с составом ЛФ, временем высвобождения действующих веществ. Следовательно, определяя эффективную вязкость, можно объективно оценить состояние параметров качества суппозиториев в процессе их изготовления и хранения. Для суппозиториев с пантогамом, (табл. 5), а также пантогамом и янтарной кислотой, изготовленных в соответствии с разработанной технологией на данную лекарственную форму

(кондиционные) в нашем случае определяют внешний вид, температуру плавления, время полной деформации и динамику высвобождения пантогама и янтарной кислоты (табл. 6, 7). Кроме того для снятия реологических характеристик образцы исследуют на ротационном вискозиметре Rheotest II, содержащем полуавтоматическое самопишущее устройство и измерительную систему, состоящую из двух коаксиально расположенных цилиндров [3] варьируя величины скоростей сдвига, возрастающие поэтапно от $5,4 \text{ c}^{-1}$ до $145,8 \text{ c}^{-1}$ и убывающие от $145,8 \text{ c}^{-1}$ до $5,4 \text{ c}^{-1}$, при этом обеспечивая необходимый температурный интервал 37°C и 42°C термостатированием измерительной системы (цилиндров со стержнями), снимают показатели, рассчитывают величины эффективной вязкости $\eta_{\text{эф}}$ и $\Delta, \%$ строят таблицу доверительных интервалов отклонений эффективной вязкости (табл. 8—11).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1. Образец суппозиторной массы состава 1 (табл. 1), подготовленной для изготовления и фасования, помещали в измерительную ячейку вискозиметра Reotest II, снабженного полуавтоматическим самопишущим устройством, используя измерительную систему, состоящую из двух коак-

Таблица 3

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

Срок хранения месяц	Внешний вид	Средняя масса, г	РН водной вытяжки	Показатели качества						Йодное число	Пантогам подлинность; ИК-спектр, Ион Са; осад. бел. цвета	Янтарная к-та подлин- ность; ВЭЖХ	Содерж. Пантогама, %; комплек- сометрия	Содерж. Янтарной. к-ты, %; ВЭЖХ
				Температу- ра плавлени- я, $^\circ\text{C}$	Время полной деформации, мин	Диспер- сность	Кислоп- ное число	Пере- киное число	Диспер- сность					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Состав № 2														
0	Одно- родны	1,40±0,03	7,0±0,2	37,0±0,3	5±0,5	≤80 мин	0,45	2,5	15,4	+	1,610	98,5	99,5	
6	-//-	1,4±0,02	7,0±0,2	36,8±0,2	6±0,5	≤80 мин	0,45	2,5	16,0	+	1,621	99,1	100,5	
12	-//-	1,4±0,03	7,0±0,2	36,9±0,2	5±0,5	≤80 мин	0,47	2,5	15,7	+	1,615	98,0	97,0	
18	-//-	1,4±0,04	7,0±0,2	37,1±0,3	6±0,5	≤80 мин	0,46	2,5	15,5	+	1,600	97,5	98,0	
24	-//-	1,4±0,04	7,0±0,2	37,0±0,2	6±0,5	≤80 мин	0,47	2,5	15,5	+	1,640	98,0	99,1	
Состав № 3														
0	Одно- родны	1,4±0,02	7,1±0,2	36,9±0,3	9±0,5	≤80 мин	0,45	2,8	18,7	+	1,605	98,5	100,0	
6	-//-	1,4±0,05	7,1±0,2	37,1±0,2	8±0,5	≤80 мин	0,43	2,8	17,6	+	1,634	97,0	98,5	
12	-//-	1,4±0,03	7,1±0,2	37,1±0,2	9±0,5	≤80 мин	0,46	2,8	17,4	+	1,651	98,0	96,0	
Продолжение Таблицы 3														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
18	-//-	1,4±0,05	7,1±0,2	37,0±0,3	10±0,5	≤80 мин	0,45	2,8	17,8	+	1,570	99,0	97,0	
24	-//-	1,4±0,05	7,1±0,2	37,0±0,3	9±0,5	≤80 мин	0,46	2,8	18,0	+	1,606	98,0	97,5	
Состав № 4														
0	Одно- родны	1,4±0,04	6,8±0,2	37,1±0,3	7±0,5	≤80 мин	0,40	2,4	16,2	+	1,596	100,0	97,5	
6	-//-	1,4±0,02	6,8±0,2	37,0±0,3	8±0,5	≤80 мин	0,42	2,4	16,4	+	1,648	97,1	97,1	
12	-//-	1,4±0,03	6,8±0,2	37,1±0,3	7±0,5	≤80 мин	0,41	2,3	16,2	+	1,605	98,6	100,7	
18	-//-	1,4±0,02	6,8±0,2	36,8±0,3	6±0,5	≤80 мин	0,43	2,5	16,5	+	1,670	97,1	97,1	
24	-//-	1,4±0,04	6,8±0,2	36,9±0,2	8±0,5	≤80 мин	0,42	2,4	16,5	+	1,660	98,6	97,8	

сиально расположенных цилиндров, и варьируя величины скоростей сдвига, возрастающие поэтапно от $5,4 \text{ с}^{-1}$ до $145,8 \text{ с}^{-1}$ и убывающей от $145,8 \text{ с}^{-1}$ до $5,4 \text{ с}^{-1}$. При этом, обеспечивая необходимые температуры измерения $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$ путем термостатирования измерительной системы, измеряли величину эффективной вязкости $\eta_{\text{эф1}}$ и $\eta_{\text{эф2}}$ при изменении градиента скорости сдвига в процессе исследования в интервале от $5,4 \text{ с}^{-1}$ до $145,8 \text{ с}^{-1}$, конкретно при $D \tau_1 = 16,2 \text{ с}^{-1}$ и $D \tau_2 = 81,0 \text{ с}^{-1}$ тем-

пературе $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$, времени после начала приложения нагрузки к исследуемому образцу $\tau_1 = 5,0 \text{ с}$, и $\tau_1 = 60,0 \text{ с}$, и величину эффективной вязкости $\eta_{\text{эф1}}$ и $\eta_{\text{эф2}}$ при измерении градиента скорости сдвига в процессе исследования от $145,8 \text{ с}^{-1}$ до $5,4 \text{ с}^{-1}$, конкретно при $D \tau_1 = 16,2 \text{ с}^{-1}$ и $D \tau_2 = 81,0 \text{ с}^{-1}$ и температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$ и времени $\tau_1 = 5,0 \text{ с}$, и $\tau_1 = 60,0 \text{ с}$. Получили следующие значения вязкостей $\eta_{\text{эф1}} = 0,680 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta_{\text{эф2}} = 0,542 \text{ Па}\cdot\text{с}$; $\eta_{\text{эф1}} = 0,680 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta_{\text{эф2}} = 0,810 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Величину $\Delta, \%$ рассчитывали по

Таблица 4

Метрологические характеристики количественного содержания пантогама и янтарной кислоты в суппозиториях

Пантогам						
X	f	S_2	S	$t(P, 1)$	ΔX	$E_{\text{отн}}, \%$
99,1	3	0,13001	0,3604	3,17	1,145	1,166
Янтарная кислота						
98,92	4	0,1150	0,295	2,94	0,988	1,020

Таблица 5

Состав суппозиториев с пантогамом для эксперимента

Компоненты	Номера составов образцов					
	№1		№2		№3	
	масса, г	% масс.	масса, г	% масс.	масса, г	% масс.
Пантогам	0,25	12,5	0,25	12,5	0,75	37,5
Твердый жир	1,69	84,5	1,65	82,5	1,15	57,5
Эмульгатор — Т2	0,06	3,0	0,06	3,0	—	—
Твин 80		—	0,04	2,0	0,10	5,0

Таблица 6

Показатели качества суппозиториев с пантогамом (по таблице 4)

Показатели качества	Метод определения	Требования НД	Образец №1	Образец №2	Образец №3
Внешний вид	Визуально	—	Светло-желтый	Светло-желтый	Светло-желтый
Размер частиц твердой фазы	Микроскопия	Не более 90 мкм	80,0	82,0	85,0
Температура плавления	физический	Не выше $37 \text{ }^\circ\text{C}$	$36,8 \text{ }^\circ\text{C}$	$37,0 \text{ }^\circ\text{C}$	$37,1 \text{ }^\circ\text{C}$
Время полной деформации	физический	Не более 15 мин	10,0	12,5	14,2
Высвобождение %, за: 30,0 мин.	аналитический	+	10,5	14,0	18,5
60,0 мин.			22,5	20,5	39,0
300,0 мин.			86,0	82,5	91,5

Таблица 7

Показатели качества суппозиториев с пантогамом и янтарной кислотой

Показатели качества	Метод определения	Требования НД	Состав №2		Состав №3		Состав №4		
			пантогам	янтар. к-та	пантогам	янтар. к-та	пантогам	янтар. к-та	
Внешний вид	визуально	–	Светло-желтый		Светло-желтый		Светло-желтый		
Размер частиц твердой фазы	микроскопия	Не более 90 мкм	≤80,0		≤80,0		≤79,0		
Температура плавления	физический	Не выше 37 °С	37,0 °С		37,0 °С		37,0 °С		
Время полной деформации	физический	Не более 15 мин	5,5		9,0		7,4		
Высвобождение %, за:	аналитический	+	пантогам	янтар. к-та	пантогам	янтар. к-та	пантогам	янтар. к-та	
			30,0 мин.	7,5	3,5	9,2	8,3	15,5	7,5
			60,0 мин.	9,5	6,5	25,4	15,4	18,2	12,0
			300,0 мин.	85,0	60,0	89,5	43,5	89,5	62,5

Таблица 8

Доверительные интервалы эффективной вязкости для кондиционных суппозиториев состава №1

Параметры	Доверительный интервал Δ, %					
	$\tau_1=5,0$ с, $t=36,8$ °С	$\tau_2=10,0$ с, $t=36,8$ °С	$\tau_3=60,0$ с, $t=36,8$ °С	$\tau'_1=5,0$ с, $t=42$ °С	$\tau'_2=10,0$ с, $t=42$ °С	$\tau'_3=60,0$ с, $t=42$ °С
$D_r=D \tau_r=5,4$ с ⁻¹	0,6 ÷ 1,1	0,25 ÷ 0,54	0,22 ÷ 0,63	1,0 ÷ 2,0	0,52 ÷ 1,0	0,51 ÷ 1,1
$D_r=D \tau_r=9,0$ с ⁻¹	14,8 ÷ 17,6	20,5 ÷ 23,4	10,1 ÷ 13,7	5,2 ÷ 7,6	7,3 ÷ 8,8	10,8 ÷ 13,2
$D_r=D \tau_r=16,2$ с ⁻¹	21,2 ÷ 22,8	9,9 ÷ 12,3	10,3 ÷ 32,2	17,8 ÷ 20,2	22,0 ÷ 24,5	22,1 ÷ 25,0
$D_r=D \tau_r=27,0$ с ⁻¹	2,6 ÷ 4,3	5,9 ÷ 9,0	1,5 ÷ 3,1	16,2 ÷ 18,7	16,5 ÷ 19,2	5,1 ÷ 8,6
$D_r=D \tau_r=48,6$ с ⁻¹	3,1 ÷ 5,1	61,5 ÷ 70,5	56,8 ÷ 61,7	15,2 ÷ 16,2	38,2 ÷ 44,2	50,8 ÷ 56,7
$D_r=D \tau_r=81,0$ с ⁻¹	1,0 ÷ 2,5	4,2 ÷ 6,6	11,1 ÷ 14,6	11,2 ÷ 14,8	6,3 ÷ 8,8	5,2 ÷ 6,9
$D_r=D \tau_r=145,8$ с ⁻¹	0,45 ÷ 0,95	0,25 ÷ 0,55	0,2 ÷ 0,6	1,1 ÷ 2,2	0,5 ÷ 1,0	0,49 ÷ 1,0

Таблица 9

Доверительные интервалы эффективной вязкости для кондиционных суппозиториев состава №2

Параметры	Доверительный интервал Δ, %					
	$\tau_1=5,0$ с, $t=37,0$ °С	$\tau_2=10,0$ с, $t=37,0$ °С	$\tau_3=60,0$ с, $t=37,0$ °С	$\tau'_1=5,0$ с, $t=42$ °С	$\tau'_2=10,0$ с, $t=42$ °С	$\tau'_3=60,0$ с, $t=42$ °С
$D_r=D \tau_r=5,4$ с ⁻¹	0,40 ÷ 0,7	0,23 ÷ 0,50	0,23 ÷ 0,51	1,2 ÷ 2,0	0,5 ÷ 1,0	0,1 ÷ 0,3
$D_r=D \tau_r=9,0$ с ⁻¹	14,4 ÷ 17,8	4,1 ÷ 6,1	8,2 ÷ 12,1	5,4 ÷ 7,4	1,5 ÷ 2,5	8,8 ÷ 11,8
$D_r=D \tau_r=16,2$ с ⁻¹	20,4 ÷ 22,8	8,7 ÷ 11,2	2,0 ÷ 3,4	4,0 ÷ 5,4	8,8 ÷ 11,6	19,6 ÷ 23,0
$D_r=D \tau_r=27,0$ с ⁻¹	2,3 ÷ 4,0	4,6 ÷ 8,0	1,3 ÷ 3,0	3,5 ÷ 5,0	14,0 ÷ 18,1	4,8 ÷ 7,6
$D_r=D \tau_r=48,6$ с ⁻¹	2,1 ÷ 4,2	14,5 ÷ 18,1	0,4 ÷ 1,0	14,6 ÷ 17,6	9,0 ÷ 11,1	30,4 ÷ 34,8
$D_r=D \tau_r=81,0$ с ⁻¹	1,0 ÷ 2,5	4,2 ÷ 6,6	11,1 ÷ 14,6	11,2 ÷ 14,8	6,3 ÷ 8,8	5,2 ÷ 6,9
$D_r=D \tau_r=145,8$ с ⁻¹	0,3 ÷ 0,5 вопрос	4,0 ÷ 6,2	9,1 ÷ 12,4	10,0 ÷ 14,0	5,6 ÷ 7,8	1,0 ÷ 2,0

Таблица 10

Доверительные интервалы эффективной вязкости для кондиционных суппозиториев состава №3

Параметры	Доверительный интервал Δ, %					
	$\tau_1=5,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau_2=10,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau_3=60,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau'_1=5,0$ с, $t=42$ °C	$\tau'_2=10,0$ с, $t=42$ °C	$\tau'_3=60,0$ с, $t=42$ °C
$D_r=D \tau_r=5,4$ с ⁻¹	0,55 ÷ 1,3	0,21 ÷ 0,51	0,21 ÷ 0,61	1,1 ÷ 2,1	0,6 ÷ 1,1	0,5 ÷ 1,0
$D_r=D \tau_r=9,0$ с ⁻¹	15,2 ÷ 18,8	19,8 ÷ 22,8	9,9 ÷ 13,3	5,1 ÷ 7,6	7,6 ÷ 9,2	10,4 ÷ 13,0
$D_r=D \tau_r=16,2$ с ⁻¹	21,6 ÷ 23,1	10,2 ÷ 12,7	10,3 ÷ 13,6	17,9 ÷ 20,4	22,3 ÷ 24,8	22,4 ÷ 25,3
$D_r=D \tau_r=27,0$ с ⁻¹	2,8 ÷ 5,9	6,2 ÷ 9,2	1,5 ÷ 3,1	16,2 ÷ 18,7	16,3 ÷ 18,8	5,1 ÷ 8,6
$D_r=D \tau_r=48,6$ с ⁻¹	3,0 ÷ 5,1	62,2 ÷ 71,2	57,2 ÷ 62,3	15,1 ÷ 18,2	38,2 ÷ 44,3	50,8 ÷ 56,7
$D_r=D \tau_r=81,0$ с ⁻¹	1,1 ÷ 2,6	4,1 ÷ 6,6	11,0 ÷ 14,6	11,4 ÷ 14,9	6,6 ÷ 9,1	5,4 ÷ 6,9
$D_r=D \tau_r=145,8$ с ⁻¹	0,52 ÷ 1,1	0,2 ÷ 0,51	0,21 ÷ 0,61	1,0 ÷ 2,0	0,6 ÷ 1,1	0,51 ÷ 1,1

Таблица 11

Доверительные интервалы эффективной вязкости для кондиционных суппозиториев состава №4

Параметры	Доверительный интервал Δ, %					
	$\tau_1=5,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau_2=10,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau_3=60,0$ с, $t=37,0$ °C	$\tau'_1=5,0$ с, $t=42$ °C	$\tau'_2=10,0$ с, $t=42$ °C	$\tau'_3=60,0$ с, $t=42$ °C
$D_r=D \tau_r=5,4$ с ⁻¹	0,4 ÷ 0,9	0,24 ÷ 0,51	0,3 ÷ 0,66	1,3 ÷ 2,7	0,42 ÷ 0,92	0,41 ÷ 0,90
$D_r=D \tau_r=9,0$ с ⁻¹	12,8 ÷ 15,8	19,0 ÷ 23,1	8,4 ÷ 12,8	4,7 ÷ 7,0	5,8 ÷ 8,6	9,2 ÷ 12,6
$D_r=D \tau_r=16,2$ с ⁻¹	19,6 ÷ 22,0	9,0 ÷ 13,1	9,8 ÷ 12,6	16,6 ÷ 18,8	19,0 ÷ 22,1	20,8 ÷ 24,8
$D_r=D \tau_r=27,0$ с ⁻¹	3,0 ÷ 5,8	7,6 ÷ 10,2	1,7 ÷ 3,8	14,7 ÷ 18,2	14,3 ÷ 18,1	5,0 ÷ 8,5
$D_r=D \tau_r=48,5$ с ⁻¹	9,8 ÷ 4,3	58,4 ÷ 64,5	53,0 ÷ 58,8	14,1 ÷ 17,3	32,0 ÷ 40,8	38,3 ÷ 46,8
$D_r=D \tau_r=81,0$ с ⁻¹	0,8 ÷ 1,8	4,8 ÷ 7,0	9,1 ÷ 13,2	9,3 ÷ 12,8	5,3 ÷ 8,4	4,8 ÷ 6,8
$D_r=D \tau_r=146,0$ с ⁻¹	0,33 ÷ 1,0	0,4 ÷ 1,0	0,37 ÷ 0,90	0,85 ÷ 1,81	0,48 ÷ 0,92	0,38 ÷ 0,90

формуле (а) и получили отклонения $\Delta_1=22,5$ % и $\Delta_2=6,0$ % не превышающие доверительных интервалов для кондиционных суппозиториев состав 1 (табл. 8). Данное обстоятельство свидетельствует о получении из состава №1 суппозиториев, имеющих в пределах величины допустимого отклонения для данного вида кондиционного вещества, температуру плавления $t_{пл}$, время полной деформации $\tau_{деф}$ и динамику высвобождения пантогама из суппозитория.

2. Образец суппозиторной массы состава 2 подвергали испытанию на вискозиметре Reotest II по методике, описанной в эксперименте I, конкретно при $D \tau_1=9,0$ с⁻¹ и $D \tau_2=27,0$ с⁻¹ температуре

37 °C и 42 °C, времени после приложения нагрузки к исследуемому материалу $\tau_1=10,0$ с, и $\tau'_1=5,0$ с. После исследования образца на вискозиметре получены значения эффективной вязкости $\eta_{эф1}=0,995$ Па·с, $\eta_{эф2}=0,997$ Па·с, и $\eta'_{эф1}=0,276$ Па·с, $\eta'_{эф2}=0,263$ Па·с. Рассчитанные по формуле (а) отклонения эффективной вязкости составили $\Delta_1=4,3$ % и $\Delta_2=4,7$ %, что не превышает доверительные интервалы для кондиционных суппозиториев (табл. 9). Это свидетельствует возможности суппозиториев из суппозиторной массы образца состава №2, соответствующих стандартным величинам, (в пределах величины допустимого отклонения для данного вида кондиционного вещества).

3. Образец суппозиторной массы состава 3 подвергали испытанию на вискозиметре Reotest II по методике, описанной в эксперименте I, конкретно при $D \tau_1 = 9,0 \text{ с}^{-1}$ и $D \tau_2 = 81,0 \text{ с}^{-1}$ температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$, времени после приложения нагрузки к исследуемому материалу $\tau_1 = 5,0 \text{ с}$, и $\tau_2 = 60,0 \text{ с}$. После исследования образца на вискозиметре получены значения эффективной вязкости $\eta_{\text{эф1}} = 0,41 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta_{\text{эф2}} = 0,34 \text{ Па}\cdot\text{с}$, и $\eta'_{\text{эф1}} = 0,89 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta'_{\text{эф2}} = 0,84 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Рассчитанные по формуле (а) отклонения эффективной вязкости составили $\Delta_1 = 18,6\%$ и $\Delta_2 = 5,8\%$ и не превысили доверительных интервалов этих измерений для кондиционных суппозиторииев (табл. 10), что свидетельствует о получении в процессе изготовления суппозиторииев, имеющих в пределах величины допустимого отклонения для данного состав кондиционного вещества, требующие температуру плавления, время полной деформации и динамику высвобождения пантогама и янтарной кислоты из суппозиторииев. Следовательно из суппозиторной массы состав №3 будут получены суппозитории с параметрами качества, соответствующими стандарту на суппозитории ректальные [1].

4. Образец суппозиторной массы состава 4 подвергали испытанию на вискозиметре Reotest II по методике, описанной в эксперименте I, конкретно при $D \tau_1 = 16,2 \text{ с}^{-1}$ и $D \tau_2 = 81,0 \text{ с}^{-1}$ температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$, времени после приложения нагрузки к исследуемому материалу $\tau_1 = 10,0 \text{ с}$, и $\tau_2 = 60,0 \text{ с}$, получили следующие значения эффективной вязкости $\eta_{\text{эф1}} = 0,61 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta_{\text{эф2}} = 0,55 \text{ Па}\cdot\text{с}$, и $\eta'_{\text{эф1}} = 0,79 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta'_{\text{эф2}} = 0,74 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Рассчитанные по формуле (а) отклонения эффективной вязкости составили $\Delta_1 = 11,8 \%$ и $\Delta_2 = 6,6 \%$ и не превысили доверительных интервалов этих измерений для кондиционных суппозиторииев (табл. 10), что свидетельствует о возможности получения суппозиторной массы состава №4, соответствующих стандартным величинам (в пределах величины допустимых отклонений для данного вида кондиционного состава).

5. Образец суппозиторной массы состава №1, но в другом количественном отношении; образец №3 (табл. 5) испытывали по методике, описанной в эксперименте I, конкретно при $D \tau_1 = 9,0 \text{ с}^{-1}$ и $D \tau_2 = 27,0 \text{ с}^{-1}$ температуре $37 \text{ }^\circ\text{C}$ и $42 \text{ }^\circ\text{C}$, времени после приложения нагрузки к исследуемому материалу $\tau_1 = 10,0 \text{ с}$, и $\tau_2 = 5,0 \text{ с}$, получили следующие значения эффективной вязкости $\eta_{\text{эф1}} = 0,561 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta_{\text{эф2}} = 0,396 \text{ Па}\cdot\text{с}$, и $\eta'_{\text{эф1}} = 0,379 \text{ Па}\cdot\text{с}$, $\eta'_{\text{эф2}} = 0,74 \text{ Па}\cdot\text{с}$. Отклонения эффективной вязкости, рассчитанные

по формуле (а) $\Delta_1 = 34,5 \%$ и $\Delta_2 = 12,93 \%$ не соответствуют (превышают) доверительные интервалы для кондиционных суппозиторииев (табл. 9). Из такой суппозиторной массы будут получены суппозитории, не соответствующие ГФ XI и ГФ XII.

Одним из требований стандартизации суппозиторииев является стабильное состояние микробного присутствия в ЛФ в течение обозначенного срока хранения в процессе допустимых норм [4, 6]. Существуют определенные требования к микробиологической чистоте суппозиторииев:

— общее число грибов — не более 100 в 1,0 г или в 1,0 мл;

— общее число аэробных бактерий — не более 1000 в 1,0 г или в 10 мл;

Отсутствие *Escherichia coli* в 1,0 г или 1,0 мл.

В данной работе микробиологический контроль проводили для всех четырех образцов в соответствии с ГФ XII — ОФС 420067-07 на микробиологическую чистоту. Испытания проводили со вновь приготовленными по разработанным методикам образцами (табл. 7, 8) №1, №2, №3, №4 (40 штук), а также через 6, 12, 24 месяца их хранения. Полученные результаты представлены в сводной табл. 12.

Испытания суппозиторииев на микробиологическую чистоту проводили по известной методике [4, 6, 7].

Полученные экспериментальные результаты свидетельствуют, что все четыре образца №1, №2, №3, №4 разработанных суппозиторииев (табл. 1) соответствуют требованиям нормативной документации по микробиологической чистоте на протяжении всего процесса хранения. Анализ полученных данных показывает, что общее число грибов и аэробных бактерий в 1,0 г проб из разработанных ректальных лекарственных форм ниже допустимых норм, а *Escherichia coli* полностью отсутствуют.

Таким образом, полученные результаты дают основание заключить, что все 4 вида суппозиторииев стабильны по всем показателям качества в течение 24 месяца хранения в ленте из алюминиевой фольги при $4(\pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$, что позволяет рекомендовать срок годности препаратов №1, №2, №3, №4 (табл. 1) в условиях холодильной камеры в течение двух лет.

ВЫВОДЫ

Установлена стабильность суппозиторииев с пантогамом, пантогамом и янтарной кислотой в ленте из алюминиевой фольги в холодильной камере при $4 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 месяца.

Результаты микробиологического исследования четырех образцов суппозиториев

Номер образца суппозиториев	Определение числа аэробных бактерий в 1,0 г пробы			Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы			Определение Escherichia coli в 1,0г	
	Количество выросших аэробных бактерий при разведении			Кол-во бактерий в 1,0 г	Количество выросших грибов при разведении			Кол-во грибов в 1,0 г
	1:10	1:100	1:1000		1:10	1:100		
*Результаты микробиологической загрязненности свежих «суппозиториев»								
1	20,3	1,4	0,0	$2,3 \times 10^2$	0,3	0,0	$0,4 \times 10^1$	отсутствуют
2	22,4	1,7	0,0	$1,9 \times 10^2$	0,5	0,0	$0,5 \times 10^1$	отсутствуют
3	21,6	1,5	0,0	$2,1 \times 10^2$	0,3	0,0	$0,4 \times 10^1$	отсутствуют
4	23,2	1,3	0,0	$1,6 \times 10^2$	0,4	0,0	$0,5 \times 10^1$	отсутствуют
*Результаты микробиологической загрязненности «суппозиториев» через 6 месяцев хранения при $4^\circ (\pm 1^\circ) \text{C}$								
1	25,0	1,9	0,0	$3,4 \times 10^2$	0,7	0,0	$0,6 \times 10^1$	отсутствуют
2	24,3	1,8	0,0	$3,2 \times 10^2$	0,6	0,0	$0,7 \times 10^1$	отсутствуют
3	24,0	1,9	0,0	$3,3 \times 10^2$	0,7	0,0	$0,5 \times 10^1$	отсутствуют
4	24,8	1,8	0,0	$3,4 \times 10^2$	0,6	0,0	$0,6 \times 10^1$	отсутствуют
*Результаты микробиологической загрязненности «суппозиториев» через 12 месяцев хранения при $4^\circ (\pm 1^\circ) \text{C}$								
1	27,0	2,2	0,0	$4,3 \times 10^2$	0,6	0,0	$0,6 \times 10^1$	отсутствуют
2	26,4	2,1	0,0	$4,2 \times 10^2$	0,5	0,0	$0,7 \times 10^1$	отсутствуют
3	26,6	2,0	0,0	$4,4 \times 10^2$	0,7	0,0	$0,6 \times 10^1$	отсутствуют
4	26,8	2,1	0,0	$4,3 \times 10^2$	0,6	0,0	$0,7 \times 10^1$	отсутствуют
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен							
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при $32,5^\circ \text{C}$ в течение всех исследований прироста питательных средств наблюдалось							
*Результаты микробиологической загрязненности «суппозиториев» через 24 месяца хранения при $4^\circ (\pm 1^\circ) \text{C}$								
1	28,3	2,7	0,0	$6,9 \times 10^2$	0,88	0,0	$0,7 \times 10^1$	отсутствуют
2	28,0	2,8	0,0	$7,3 \times 10^2$	0,90	0,0	$0,8 \times 10^1$	отсутствуют
3	28,1	2,6	0,0	$6,8 \times 10^2$	0,87	0,0	$0,7 \times 10^1$	отсутствуют
4	28,2	2,9	0,0	$7,1 \times 10^2$	0,89	0,0	$0,8 \times 10^1$	отсутствуют
Контроль среды	При инкубации питательных сред без посева в термостате при $32,5^\circ$ на всем протяжении эксперимента прироста питательных сред не наблюдалось.							
Контроль развод. жидкости	При посеве разводящей жидкости (ФБР с твином) на питательную среду рост микроорганизмов не выявлен.							

* В табл. 12 приведены среднестатистические результаты микробиологических исследований для всех четырех образцов; для каждого образца исследованию подвергались 10 проб, на всех стадиях сроков хранения.

Показана перспективность использования величины доверительных интервалов отклонений эффективной вязкости Δ %, рассчитываемых по предложенной формуле (а), для контроля качества суппозиториев в процессе производства и хранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея СССР: в 2 ч. — 11-е изд. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
2. Марченко Л. Г. Технология мягких лекарственных форм: Учеб. пособие / Л. Г. Марченко. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 174 с.
3. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии: пер. с англ. / Г. Шрамм. — М.: Колос, 2003. — 312 с.

4. Государственная фармакопея РФ: в 2 ч. — 12-е изд. — М.: Науч. центр эксп. средств мед. применения, 2007. — Ч.1. — 696 с.

5. Способ оценки соответствия суппозиториев параметрам качества в процессе производства / Н. С. Назаренко [и др.]. Патент РФ № 2413939. 10.03.2011. Бюл. № 7, с. 84.

6. Бухарцева Е. В. Микробная загрязненность суппозиториев, возможность их деконтаминации / Е. В. Бухарцева, Г. Я. Кивман, Т. А. Шуб // Фармация. — 2001. — № 5. — С. 11—14.

7. Пантюхин А. В. Реология и поверхностные явления в фармацевтической технологии: монография / А. В. Пантюхин. — Саратов: Сарат. гос. техн. ун-т, 2010. — 124 с.

Дзюба Валентина Филипповна — доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, к. фарм.н., доцент; тел.: (473) 259-31-52, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Dzuba Valentina Ph. — docent of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; PhD; tel.: (473) 259-31-52, e-mail: pfi.pharm@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович — зав. кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ, доктор фармацевтических наук, профессор; тел.: (473) 255-47-76, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Slivkin Alexsey I. — professor, head of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; PhD, tel.: (473) 255-47-76, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Суслина Светлана Николаевна — доцент медицинского факультета Российского университета дружбы народов, доцент, к. фарм.н.; тел.: (495) 787-38-03, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Suslina Svetlana N. — docent of the medical faculty of Russian State University of Friendship, PhD; tel.: (495) 787-38-03, e-mail: svetlana-suslina@yandex.ru

Сливкин Денис Алексеевич — аспирант Российского университета дружбы народов; тел.: (495) 253-07-89, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Slivkin Denis A. — PhD student of Russian State University of Friendship; tel.: (495) 253-07-89, e-mail: slivkindenis@hotmail.com

Смирных Александр Александрович — доцент Воронежского государственного университета инженерных технологий, к.т.н.; тел.: (473) 255-35-54, e-mail: aas_07@mail.ru

Smirnikh Alexander A. — senior of Voronezh State Academy of Technology, PhD; tel.: (473) 255-35-54, e-mail: aas_07@mail.ru

Турбина Елена Юрьевна — ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; тел.: (473) 278-75-36

Turbina Elena Yu. — assistant of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; tel.: (473) 278-75-36

Веретенникова Мария Александровна — ассистент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГУ; e-mail magos_ultra@mail.ru

Veretennikova Maria A. — assistant of the pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology department, Voronezh State University; e-mail magos_ultra@mail.ru