

**ВИЗНАЧЕННЯ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ, УМОВ ЗБЕРІГАННЯ ТА ВИДУ ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ СУПОЗИТОРІЇВ АЛЬТАБОР**

**Ключові слова:** Альтабор, супозиторії, стабільність, термін придатності

Стабільність є незмінним атрибутом якості фармацевтичної продукції. У разі організації робіт з вивчення стабільності важливо розуміти, що лікарські препарати – це переважно багатокомпонентні, активні системи, в яких одночасно відбуваються різноманітні фізико-хімічні, біохімічні та мікробіологічні процеси [1]. Термін придатності та умови зберігання побічно залежать від розуміння механізмів цих реакцій і ретельного дослідження тих з них, які зумовлюють втрату зовнішнього вигляду, якості та безпеки лікарського засобу (ЛЗ).

Принцип підбору пакувальних матеріалів є загальним для всіх лікарських форм. Мають бути ретельно вибрані матеріал та розміри упакування. Розмір упакування має відповідати передбачуваній меті й частоті застосування ЛЗ. Особливу увагу під час створення лікарського препарату приділяють вибору первинного упакування, матеріал якого безпосередньо контактує з лікарською формою [2].

Стабільність ЛЗ багато в чому залежить від хімічного складу і властивостей пакувального матеріалу. У разі дослідження можливості використання того чи іншого матеріалу необхідно попереднє проведення фізичних, хімічних і біологічних випробувань [3, 4]. Важливе значення має не тільки стабільність пакувального матеріалу, але і його здатність захищати лікарську речовину від впливу температури, світла, вологості навколишнього середовища. Тому стабільність зразків ЛЗ досліджують в упаковках, які будуть застосовувати під час серійного виробництва лікарських препаратів. Вивчають також процеси, які можуть відбуватися з активними фармацевтичними інгредієнтами під впливом речовин, що містяться в пакувальному матеріалі. На основі цього встановлюють терміни придатності препарату у відповідній упаковці.

Пакувальним матеріалом для ЛЗ зазвичай слугують метали, скло, полімери, гума, з яких виготовляють різного роду ємності або упаковки [5]. З кожним роком розширюється використання полімерів як пакувального матеріалу для лікарських препаратів. Застосовують такі полімери як поліетилен, поліпропілен, полівінілхлорид та ін. Слід мати на увазі, що полімери можуть містити у своєму складі вихідні та проміжні продукти синтезу, каталізатори, допоміжні речовини (стабілізатори, наповнювачі, барвники, пластифікатори тощо), а також продукти окисної деструкції, що утворилися в процесі виробництва або зберігання полімерів.

Природа і якість полімерів впливають на стабільність препаратів. Полімерні матеріали, які використовують для упаковки, мають бути непроникні для кисню, вуглекислого газу, парів води, що містяться в навколишньому середовищі, а також для мікроорганізмів. Можливі явища адсорбції лікарських речовин полімером. Може відбуватися процес руйнування полімеру під впливом активного фармацевтичного інгредієнта. Це призводить не тільки до порушення стабільності препарату та його інактивації, але і до утворення токсичних домішок.

Тому дослідження стабільності ЛЗ залежно від різних чинників, встановлення терміну придатності та умов зберігання є однією з важливих проблем фармацевтичної розробки.

**Метою** дослідження є визначення терміну придатності, умов зберігання та виду пакувальних матеріалів для супозиторіїв Альтабор на основі субстанції, що одержана із суплідь вільхи клейкої та сірої родини Березових (*Alnusincana*, *Alnusglutinosa*, *Befulaceae*) на «Борщагівському хіміко-фармацевтичному заводі».

#### **Матеріали та методи дослідження**

Предметом дослідження був ЛЗ у вигляді супозиторіїв під назвою «Альтабор».

Для визначення терміну придатності та умов зберігання розроблених супозиторіїв як пакувальний матеріал застосовували плівку полівінілхлоридну (ПВХ), яку частіше за всього застосовують для пакування супозиторіїв [6]. Плівка ПВХ має низку переваг, таких як висока термічна і хімічна стійкість, гарна світлостійкість та висока стійкість до подряпин, має гарні властивості термоформування, блиск, який зберігається після термоформування і забезпечує привабливий товарний вигляд, високу силу стійкості й оптимальну міцність до розриву. Для досліджень ми обрали 2 види плівки ПВХ: плівку ПВХ марки EP-73C (EVC Rigid Film GmbH Pharma Division, Німеччина) та плівку ПВХ марки ZNSJ.01 PET Clearsheet (Zibo Zhongnan Plastics Co., Ltd, Китай).

Вивчення стабільності супозиторіїв Альтабор здійснювали протягом 2,5 років за двома температурними режимами – за кімнатної температури (15–25 °C) і у прохолодному місці за температурі 8 – 15 °C [7]. Стабільність супозиторіїв після виготовлення і через кожні 6 місяців зберігання оцінювали за показниками, які встановлені під час фармацевтичної розробки для Специфікації на препарат.

#### **Результати дослідження та обговорення**

Згідно з наведеними експериментальними даними, одержаними під час вивчення стабільності препарату у разі зберігання (табл. 1, 2), можна зробити висновок, що всі показники якості супозиторіїв незалежно від виду плівки ПВХ, в який вони зберігалися, та умов зберігання відповідають вимогам ДФУ та Специфікації. Але такі показники як розпадання супозиторіїв та температура їх плавлення дещо вищі у разі зберігання в умовах кімнатної температури, що може бути пов'язано зі структурно-механічними змінами під час зберігання. А кількісний вміст елаготанінів, навпаки, в умовах кімнатної температури під час зберігання дещо зменшується, що може бути зумовлено розкладанням Альтабору під дією температури та часу. Причому якість супозиторіїв не залежить від пакувального матеріалу, а саме плівки ПВХ. Але плівка, яка виготовлена в Німеччині, значно дорожча, ніж плівка виробництва Китаю, що позначиться на собівартості лікарського засобу.

Експериментальні дослідження стабільності супозиторіїв Альтабор довели, що органолептичні та фізико-хімічні характеристики цього препарату не виходять за межі, що закладені в Специфікації, упродовж 30 міс зберігання за обох температурних режимах. За ступенем мікробної контамінації супозиторії також відповідають вимогам ДФУ протягом всього терміну зберігання.

#### **Висновок**

Проведені дослідження дають змогу зробити висновок про стабільність розробленого препарату впродовж 30 міс зберігання і встановити термін придатності препарату – 2 роки за температури 8–15 °C, як пакувальний матеріал доцільно використовувати плівку ПВХ марки ZNSJ.01 PET Clearsheet (Zibo Zhongnan Plastics Co., Ltd) виробництва Китаю.

## Результати вивчення стабільності супозиторіїв Альтабор у процесі зберігання за температури 8–15 °С

Найменування показників за специфікацією	Норма специфікації	Термін зберігання, міс										
		6 міс	12 міс	18 міс	24 міс	30 міс	6 міс	12 міс	18 міс	24 міс	30 міс	
Опис		Супозиторії торпедовидної форми коричневого кольору, зі слабким специфічним запахом, допускається повітряний стрижень										
Ідентифікація		А. У разі додавання до випробовуваного розчину желатину утворюється осад світло-коричневого кольору В. У разі додавання до випробовуваного розчину нагрію нітрит у присутності кислоти сірчаної поступово з'являється червоно-коричневе забарвлення										
Однорідність маси	3 20 один. препарату не більше 2 ± 5%	Відповідає							Відповідає			
Розпадання	До 30 хв	19,8 ± 0,2	19,9 ± 0,1	20,1 ± 0,3	20,2 ± 0,2	20,4 ± 0,1	20,1 ± 0,2	20,2 ± 0,3	20,2 ± 0,1	20,5 ± 0,2	20,5 ± 0,1	
Температура плавлення	Не більше 37 °С	34,2 ± 0,4	34,4 ± 0,5	34,4 ± 0,3	34,6 ± 0,2	35,0 ± 0,1	34,1 ± 0,2	33,9 ± 0,2	34,2 ± 0,1	34,3 ± 0,2	34,6 ± 0,3	
Мікробіологічна чистота	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13 і 5.1.4	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	
Кількісне визначення	Вміст суми елаготаннів, (на танінову кислоту), в 1 супозиторії не менше 22,5 мг	31,9 ± 0,1	32,2 ± 0,2	32,0 ± 0,1	31,8 ± 0,2	31,8 ± 0,1	32,1 ± 0,2	32,0 ± 0,1	31,9 ± 0,3	31,8 ± 0,2	31,7 ± 0,2	

### Результати вивчення стабільності супозиторіїв Альтабор у процесі зберігання за температури 15–25 °С

Найменування показників за специфікацією	Норма специфікації	Термін зберігання, міс											
		плівка ПВХ марки ЕП-73С (EVC Rigid Film GmbH Pharma Division), Німеччина	6 міс	12 міс	18 міс	24 міс	30 міс	плівка ПВХ марки ZNSJ.01 PET Clearsheet (Zibo Zhongnan Plastics Co., Ltd), Китай	6 міс	12 міс	18 міс	24 міс	30 міс
Опис	Супозиторії торпедовидної форми коричневого кольору, зі слабким специфічним запахом, допускається повітряний стрижень												
Ідентифікація	<p>А. У разі додавання до випробовуваного розчину желатину утворюється осад світло-коричневого кольору</p> <p>В. У разі додавання до випробовуваного розчину натрію нітриту у присутності кислоти сірчаної поступово з'являється червоно-коричневе забарвлення</p>												
Однорідність маси	3 20 один. препарату не більше 2 ± 5%	Відповідає						Відповідає					
Розпадання	До 30 хв	19,7 ± 0,2	20,4 ± 0,2	21,2 ± 0,1	22,4 ± 0,2	24,0 ± 0,1	20,0 ± 0,1	20,6 ± 0,2	21,4 ± 0,2	22,5 ± 0,2	24,2 ± 0,1	24,2 ± 0,1	
Температура плавлення	Не більше 37 °С	34,1 ± 0,3	34,6 ± 0,2	35,0 ± 0,2	35,4 ± 0,2	35,8 ± 0,1	34,2 ± 0,1	34,5 ± 0,1	34,9 ± 0,2	35,3 ± 0,3	35,7 ± 0,3	35,7 ± 0,3	
Мікробіологічна чистота	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13 і 5.1.4	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	< 100 Відсутні	
Кількісне визначення	Вміст суми елаготанінів, (на танінову кислоту), в 1 супозиторії не менше 22,5 мг	30,9 ± 0,2	30,5 ± 0,2	30,0 ± 0,1	29,8 ± 0,1	28,9 ± 0,2	31,1 ± 0,1	30,4 ± 0,2	29,9 ± 0,3	29,8 ± 0,2	28,7 ± 0,1	28,7 ± 0,1	

## ЛІТЕРАТУРА

1. Фармацевтична енциклопедія. 2-е вид. / Гол. ред. *В. П. Черних*. – К.: «Моріон», 2010. – 1632 с.
2. *Перцев І. М., Дмитрієвський Д. І., Гудзенко О. П. та ін.* Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / За ред. *І. М. Перцева*. – Харків: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
3. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» (42–3.1:2004). – К.: Морион. – 2004. – 15 с.
4. Настанова «Лікарські засоби. Випробовування стабільності» (Настанова 42–3.3:2004). – К.: Морион. – 2004. – 60 с.
5. *Чуєшов В. І., Гладух Є. В., Сайко І. В. та ін.* Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. в 2-х ч., 2-е вид., перероб. і доп. – Харків: НФаУ, Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с., – Ч. 2. – 638 с.
6. *Дем'яненко В. Г., Афанасьєва В. А., Проскочило Л. В., Бреусова С. В.* Медицинское и фармацевтическое товароведение / Под ред. *В. Г. Дем'яненко*. — К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 296 с.
7. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково – експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків.: РІРЕГ, 2001.– 556 с.

*Т. В. Крутських*

*Національний фармацевтичний університет, г. Харків*

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ГОДНОСТИ, УСЛОВИЙ ХРАНЕНИЯ И ВИДА УПАКОВОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ СУППОЗИТОРИЕВ АЛЬТАБОР

**Ключевые слова:** Альтабор, суппозитории, стабильность, срок годности

#### АННОТАЦИЯ

Стабильность является неизменным атрибутом качества фармацевтической продукции. При организации работ по изучению стабильности важно понимать, что лекарственные препараты – это преимущественно многокомпонентные, активные системы, в которых одновременно протекают различные физико-химические, биохимические и микробиологические реакции. Особое внимание при создании лекарственного средства уделяют выбору первичной упаковки, материал которой непосредственно контактирует с лекарственной формой. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность защищать лекарственное вещество от воздействия температуры, света, влажности окружающей среды. Поэтому стабильность образцов лекарственных средств исследуют в упаковках, которые будут применять при серийном производстве лекарственных препаратов.

Целью работы было определение сроков годности, условий хранения и вида упаковочных материалов для суппозитория Альтабор на основе субстанции, полученной из соплодий ольхи клейкой и серой на «Боршаговском химико-фармацевтическом заводе».

Экспериментальные данные, полученные при изучении стабильности препарата при хранении, продемонстрировали, что все показатели качества суппозитория независимо от вида пленки ПВХ, в который они хранились, и условий хранения соответствовали требованиям ГФУ и Спецификации. Но такие показатели как распадаемость суппозитория и температура их плавления были несколько выше при хранении в условиях комнатной температуры, что может быть связано со структурно-механическими изменениями во время хранения. А количественное содержание злаготанинов, наоборот, в условиях комнатной температуры несколько уменьшилось, что может быть обусловлено разложением Альтабора под действием температуры и времени.

Проведенные исследования позволили сделать вывод о стабильности разработанного препарата в течение 30 месяцев хранения и установить срок годности препарата – 2 года при температуре 8–15 °С, в качестве упаковочного материала целесообразно использовать пленку ПВХ марки ZNSJ.01 PET Clearsheet (Zibo Zhongnan Plastics Co., Ltd) производства Китая.

*T. V. Krutskikh*

*National Pharmaceutical University, Kharkiv*

DETERMINATION OF SHELF LIFE, STORAGE CONDITIONS AND PACKAGING MATERIALS FOR SUPPOSITORIES ALTABOR

**Key words:** Altabor, suppositories, stability, shelf-life

ABSTRACT

Stability is a fixture in the quality of pharmaceutical products. At the organization of studies on the stability is important to understand that drugs – is mostly multi-active system, which occur simultaneously different physic-chemical, biochemical and microbiological reactions. Particular attention is paid to the creation of drug choice of primary packaging material which is in direct contact with the dosage form. Important is not only the stability of the packaging material but also its ability to protect the drug from the effect of temperature, light and humidity. Therefore, the stability of samples of drugs tested in packages that will be used in mass production of drugs.

The aim of the work was to study the shelf life, storage conditions and type of packaging materials for suppositories Altabor based substance derived from the stems of alder and gray adhesive on the «Borschagovsky Chemical-Pharmaceutical Plant».

The experimental data obtained in the study of the stability of the drug during storage showed that all indicators of quality, regardless of the form of suppositories PVC film in which they were stored, and the storage conditions comply with the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine and specifications. However, such indicators as the disintegration of suppositories and their melting temperature were slightly higher when stored at room temperature, which may be due to structural and mechanical changes during storage. A quantitative content elagotannins contrary, at room temperature decreased slightly, which may be caused by the action altabor decomposition temperature and time.

The studies led to the conclusion about the stability of the drug developed within 30 months of storage and shelf-life of the drug set – 2 years at a temperature of 8–15 °C, as a packaging material is advisable to use PVC film brand ZNSJ.01 PET Clear sheet (Zibo Zhongnan Plastics Co., Ltd) made in China.

*Електронна адреса для листування з авторами: [tvkrut@ukr.net](mailto:tvkrut@ukr.net)*