

УДК 615.454–078:615.732

А.Н. КУАТОВА¹, З.Б. САКИПОВА¹, А.Б. ШУКИРБЕКОВА², Г.Б. НАДЕН¹¹Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Казахстан²АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КРЕМА С ЭКСТРАКТОМ КОРНЯ СОЛОДКИ

В работе представлены результаты исследования стабильности крема с экстрактом корня солодки. Для исследования стабильности выбраны долгосрочные условия испытаний в режиме реального времени при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60\pm 5\%$, с периодичностью каждые три месяца в течение первого года.

Ключевые слова: стабильность, крем с экстрактом корня солодки, срок хранения, показатели качества, спецификация стабильности.

Качеству фармацевтических субстанций активных веществ и эксципиентов в производстве лекарственных препаратов предъявляют высокие требования [1]. Правильная фармацевтическая разработка оригинальных и дженерических лекарственных средств (ЛС) является основой качества готового продукта.

В Казахском национальном медицинском университете имени С.Д. Асфендиярова проведены исследования по разработке мягкой лекарственной формы – крем с экстрактом солодки. Цель фармацевтической разработки достигнута: определен оптимальный компонентный состав, обоснована технология получения, разработана спецификация качества, где перечень и нормы показателей качества соответствуют требованиям соответствующих нормативных документов [2, 3].

Стабильность относится к одной из важнейших характеристик качества любого лекарственного средства, проявляется как способность сохранять свойства в пределах, установленных нормативной документацией. Исследования стабильности являются неотъемлемой частью при создании ЛС и необходимым элементом для подготовки заявки на клинические испытания. По результатам испытаний стабильности составляется отчет, который является обязательным разделом регистрационного досье СТД-формата [4, 5].

Таким образом, стабильность является предметом особого внимания при разработке ЛС. На основании результатов экспериментальных испытаний стабильности устанавливается срок хранения и условия хранения [6, 7, 8, 9, 10].

Цель исследования – изучение стабильности и определение срока хранения крема с экстрактом корня солодки.

Материал и методы

Использованы стандартные физические, химические, физико-химические, микробиологические, технологические методы.

Результаты и обсуждение

В лабораторных условиях получены три серии крема с экстрактом корня солодки по ранее разработанной технологии и составу, полученная лекарственная форма стандартизована в соответствии требованиям спецификации качества. Для исследования стабильности выбраны долгосрочные условия испытаний в режиме реального времени (long-term/real time testing) при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$, относительной влажности $60\pm 5\%$, с периодичностью каждые три месяца в течение первого года в предполагаемой упаковке для дальнейшей реализации.

В основу спецификации стабильности включены показатели: описание, идентификация, вязкость, водородный показатель (рН), количественное определение и микробиологическая чистота.

Результаты исследования стабильности в режиме реального времени представлены в таблицах: 1 и 1а, таблицах: 2 и 2а, таблицах: 3 и 3а.

Как видно из данных таблиц 1 и 1а, 2 и 2а, 3 и 3а, по результатам испытаний стабильности в режиме реального времени (long-term/real time testing) серий 02.09.13, 04.09.13, 06.09.13 показатели качества: описание, идентификация, вязкость, водородный показатель (рН), количественное определение и микробиологическая чистота показывают устойчивость в пределах допустимых норм спецификации качества.

Оценка результатов испытаний показала отсутствие значительных изменений показателей качества крема, разработанного в лабораторных условиях (серий: 02.09.13, 04.09.13, 06.09.13), полученные значения соответствуют нормам спецификации стабильности исследуемого лекарственного средства. Соответствие значений показателей качества требованиям спецификации стабильности при проведении долгосрочных испытаний в режиме реального времени (long-term/real time testing / при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$, RH $60\pm 5\%$) позволяет рекомендовать условный срок хранения 12 месяцев.

Выводы

В результате проведенных исследований определена стабильность разработанного крема трех серий. Соответствие значений показателей качества при долгосрочных испытаниях в течение 6 месяцев дает возможность прогнозировать условный срок хранения 12 месяцев.

На данном этапе долгосрочные исследования по изучению стабильности продолжаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Тулегенова А.У. Концепция эффективности и безопасности лекарственных средств в Государственной фармакопее Республики Казахстан // Фармация Казахстана. – 2007. – №11. – С. 12-14
- 2 Государственная фармакопее Республики Казахстан. – 1 изд. – Т. 1. – Алматы: Изд. дом «Жибек Жолы», 2009. – 591 с.
- 3 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года №754 «Об утверждении Правил составления, согласования и экспертизы нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств» от 19.11.2009 (http://www.dari.kz/category/Zakonodatelstvo_v_farmacii).
- 4 Stability testing for new dosage forms. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products. Q1C. Current Step. – Version 4. – 1996. – 41 p.
- 5 Левашова И.Г., Мурашко А.Н., Подпрудников Ю.В. Надлежащие практики в фармации. Под ред. Черных В.П., Коваленко С.Н. – Киев: Морион, 2006. – 300 с.

Таблица 1 – Испытания стабильности крема с экстрактом корней солодки

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес. Серия 02.09.13			
			0	3	6	9
Описание	Органолептический	Крем светло-желтого цвета с характерным запахом	+	+	+	
Идентификация	Б.Ф. V.4, 2.2.27	Зоны хроматографирования испытуемого раствора должны соответствовать зонам контрольного раствора	+	+	+	
Вязкость	ГФ РК I, т. 1, 2.2.10	От 5000 до 25000 мПа·с (при 20 °С скорость вращения 4.45 сек ⁻¹)	8500	8500	8500	
pH	Потенциометрически, ГФ РК (том 1, 2.2.3)	6,5-7,5	7,0	7,0	7,0	
Количественное определение	ВЭЖХ ГФ РК (том 1, 2.2.29)	не менее 0,1	0,14	0,14	0,14	
Примечание: Вид испытаний для трех серий: в режиме реального времени (long-term/real time testing) Условия испытаний для трех серий: температура t = 25±2°C и относительная влажность RH = 60±5% Соответствует пределам спецификации «+»						

Таблица 1а – Результаты исследования микробиологической чистоты крема с экстрактом корня солодки серии 02.09.13

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес.	
			0	6
1. Общее число бактерий грибов суммарно в 1 г	ГФ РК (том 1, 2.6.12)	не более 10 ² микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в грамме	30	30
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии
Примечание: Показатель «Микробиологическая чистота» для трех серий определяли в начале испытаний, затем через 6 месяцев				

Таблица 2 – Испытания стабильности крема с экстрактом корней солодки

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес. Серия 04.09.13			
			0	3	6	9
Описание	Органолептический	Крем светло-желтого цвета с характерным запахом	+	+	+	
Идентификация	Б.Ф. V.4, 2.2.27	Зоны хроматографирования испытуемого раствора должны соответствовать зонам контрольного раствора	+	+	+	
Вязкость	ГФ РК I, т. 1, 2.2.10	От 5000 до 25000 мПа·с (при 20°C скорость вращения 4,45 сек ⁻¹)	8500	8500	8500	
pH	Потенциометрически, ГФ РК (том 1, 2.2.3)	6,5-7,5	7,0	7,0	7,0	
Количественное определение	ВЭЖХ ГФ РК (том 1, 2.2.29)	не менее 0,1	0,14	0,14	0,14	

Таблица 2а – Результаты исследования микробиологической чистоты крема с экстрактом корня солодки серии 04.09.13

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес.	
			0	6
1. Общее число бактерий грибов суммарно в 1 г	ГФ РК (том 1, 2.6.12)	не более 10 ² микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в грамме	30	30
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии

Таблица 3 – Испытания стабильности крема с экстрактом корней солодки

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес. Серия 06.09.13			
			0	3	6	9
Описание	Органолептический	Крем светло-желтого цвета с характерным запахом.	+	+	+	
Идентификация	Б.Ф. V.4, 2.2.27	Зоны хроматографирования испытуемого раствора должны соответствовать зонам контрольного раствора	+	+	+	
Вязкость	ГФ РК I, т. 1, 2.2.10	От 5000 до 25000 мПа·с (при 20°C скорость вращения 4.45 сек ⁻¹)	8500	8500	8500	
pH	Потенциометрически, ГФ РК (том 1, 2.2.3)	6,5-7,5	7,0	7,0	7,0	
Количественное определение	ВЭЖХ ГФ РК (том 1, 2.2.29)	не менее 0,1	0,14	0,14	0,14	

Таблица 3а – Результаты исследования микробиологической чистоты крема с экстрактом корня солодки серии 06.09.13

Показатели	Метод испытаний	Требуемые нормы по спецификации качества	Периодичность, мес.	
			0	6
1. Общее число бактерий грибов суммарно в 1 г	ГФ РК (том 1, 2.6.12)	не более 10 ² микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в грамме	30	30
2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии
3. <i>Staphylococcus aureus</i>	ГФ РК (том 1, 2.6.13)	Отсутствие	Отсутствие: все серии	Отсутствие: все серии

6 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – № 3. – С. 29-31.

7 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – №4. – С. 38-40

8 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – №5. – С. 31-34

9 Stability Testing: Requirements for New Dosage Forms (ICH Q1C). CPMP/ICH/280/95-ICH Q1. Dec 1996

10 Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2). Adopted by CPMP, March 2003, issued as CPMP/ICH/2736/99 – 24 p.

ТҰЖЫРЫМ

Ә.Н. ҚУАТОВА¹, З.Б. САКИПОВА¹, А.Б. ШҮКІРБЕКОВА², Г.Б. НАДЕН¹

¹АҚ «Астана медициналық университеті», Астана қ.

²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ.

МИЯ ТАМЫРЫНЫҢ ЭКСТРАКТИ ҚОСЫЛҒАН КРЕМНІҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ

Өзектілігі: Тұрақтылыққа зерттеу дәрілік затты өндірудің құрамдас бөлігі және клиникалық сынаққа тапсырыс беру кезіндегі негізгі элемент болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: мия тамырының экстракті қосылған кремнің тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін анықтау.

Материалдар және зерттеу әдістері: Дәрілік затты сапалық бақылауында стандартты физикалық, химиялық, физико-химиялық, микробиологиялық, технологиялық әдістері қолданылды.

Нәтижесі және талқылау: мия тамырының экстракті қосылған кремнің тұрақтылығын зерттеу нәтижесінде (шы-

найы уақыт режимінде/ long-term/real time testing 25±2°C температурасында, RH 60±5%), дәрілік препараттың сапа көрсеткішінің маңызды өзгерістер болмағандығы айқындалды және препарат 6 ай бойы тұрақты деп есептеуге болады. Бұл бағытта зерттеу жұмысы жалғастырылуда.

Негізгі сөздер: тұрақтылық, мия тамырының экстракті қосылған кремді, сақтау мерзімі, сапа көрсеткіштері, тұрақтылықтың спецификациясы.

SUMMARY

A.N. KUATOVA¹, Z.B. SAKIPOVA¹, A.B. SHUKIRBEKOVA², G.B. NADEN¹

¹JSC «Astana Medical University», Astana c.

²Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.

STABILITY STUDY OF A CREAM CONTAINING LICORICE ROOT EXTRACT

Urgency: Stability study is an integral part of elaborating medicinal preparations and a vital element for preparing the application to undergo clinical trials.

Purpose of research: Stability research and shelf time testing of a cream containing licorice root extract.

Materials and methods: standard physical, chemical, physicochemical, microbiological and technological merit rating methods to define the quality of medicinal preparations.

Results and Discussion: As a result of stability study of a cream containing licorice root extract as a medicinal preparation (in long-term real time testing under the temperature of 25 ± 2C, RH 60 ± 5 %), no significant changes in quality characteristics of the medicinal preparation have been revealed, which enables to consider the medicine as stable within 6 months. The research in this sector is still in progress.

Key words: stability, cream containing licorice root extract, shelf time, quality characteristics, stability specification.