

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ СУСПЕНЗІЇ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ МАСТОПАТІЇ

Зуйкіна С. С., Вишневецька Л. І., Ковальова Т. М.,  
Штучна Н. І., Халавка М.В.

Національний фармацевтичний університет

**Вступ** Мастопатія – поширене захворювання молочних залоз. Різні її форми (а їх близько 50) зустрічаються, за даними ряду дослідників, у 20–60 % жінок старше 30 років. Пік захворюваності припадає на 45 років. Мастопатія – хвороба, характерна для жінок репродуктивного віку – від 25 до 45 років. У більшості випадків після настання менопаузи всі ознаки захворювання зникають. Зрідка хвороба вражає і чоловіків (гінекомастія), проте такі випадки можна назвати поодинокими. У США, наприклад, на рік на гінекомастію хворіє близько 850–900 чоловіків. За даними гістологічних досліджень молочних залоз жінок у віці 20–40 років, які померли з різних причин, дисгормональні зміни виявлялися в 60–80 % випадків. У 30–40 % випадків мастопатія (дисгормональна гіперплазія молочної залози) виявляється при пальпації молочних залоз. Мастопатії далеко не завжди призводить до незворотних змін. Проте на тлі доброякісних захворювань молочних залоз рак молочної залози зустрічається в 3–5 разів частіше, а при деяких формах мастопатії навіть в 25–30 разів. Це пояснюється тим, що механізми розвитку зазначених захворювань багато в чому подібні [1–5].

**Матеріали та методи досліджень** Із метою розширення асортименту ЛП для комплексної терапії мастопатії було розроблено склад і технологію екстемпоральної суспензії.

Як базовий було використано пропис «Молочко Відаля», що давно й успішно, згідно опитування маммологів, гінекологів і працівників аптек, застосовується в терапії захворювання та має наступний склад: сірки осадженої – 3,0, спирту камфорного – 3,0, кислоти борної – 0,50, етанолу 96 % – 25 мл, води очищеної до 100,00.

**Результати дослідження та їх обговорення** Особливості патологічного процесу при мастопатії потребують місцевого застосування АФІ з протизапальною, антипроліферативною, антиоксидантною дією. Згідно з дослідженнями, НПЗЗ за зменшенням протинабрякового ефекту можна розподілити таким чином: піроксиками – диклофенак натрію – мелоксиками – індометацин – оксаглюкамін [6].

Численні літературні дані і клінічний досвід дозволяють зробити висновок про раціональність застосування і високу ефективність сучасних НПЗЗ у практичній гінекології, зокрема комплексному лікуванні мастопатії.

Кількість диклофенаку, яка всмоктується через шкіру, пропорційна до площі його нанесення і залежить як від загальної застосованої дози препарату, так і від ступеня гідратації шкіри. Після місцевого нанесення 2,5 г препарату на поверхню шкіри площею 500 см<sup>2</sup> ступінь абсорбції диклофенаку становить приблизно 6 %.

Виходячи з літературних джерел, аналізу складу ЛП для нашкірного застосування, показників фармакодинамики та фармакокінетики диклофенаку натрію, його концентрація в препараті, що розробляється, склала 1,5 % [7].

За результатами попередніх досліджень, доведена доцільність застосування магнію сульфату і визначена його концентрація – 4 %. Якісний склад екстемпоральної суспензії для комплексної фармакокорекції мастопатії наведено в табл. 1 [8].

**Таблиця 1. АФІ та допоміжні речовини суспензії для комплексної терапії мастопатії**

Компонент	Нормативна документація	Вміст	Примітка
Сірка для зовнішнього застосування	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 590	Не менше 90,0 і не більше 101,0 %	Зберігати в захищеному від світла місці
Диклофенак натрію	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 195	Не менше 90,0 і не більше 101,0 %	Зберігати в повітрянепроникному контейнері, в захищеному від світла місці
Спирт камфорний	ДФУ 1-е вид., Доп. 2, с. 598–599	Не менше 95 і не більше 105 мг/мл	Зберігати в захищеному від світла місці, за температури від 8 до 15 °С
Кислота борна	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 97	Не менше 99,0 і не більше 100,5 %	Зберігати в добре закупореній тарі
Магнію сульфат гептагідрат	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 422	Не менше 99,0 і не більше 100,5 %	Зберігати в добре закупореній тарі
Етанол 96 %	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 233	Не менше 95,1 (92,6 % м/м) і не більше 96,9 об/об, (95,2 % м/м) спирту М.М 46.07, розрахованого з використанням густини і алкоголеметричних таблиць	Зберігати в захищеному від світла місці

Мило калійне (мило зелене)	ГФ ССРСР, 1937. Изд. 7, с. 402; ГФ ССРСР, 1952. Изд. 8, с. 441	Вміст жирних кислот не менше 40 %	Зберігати в добре закупореній тарі
Вода очищена	ДФУ 2.0, Т. 2, С. 129	–	Зберігати і використовувати в умовах, що дозволяють перешкоджати росту мікроорганізмів і уникнути будь-яких інших забруднень

Виготовлення та контроль якості екстемпоральної суспензії мають відповідати вимогам статті ДФУ «Екстемпоральні лікарські засоби», монографій «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Рідкі лікарські засоби для наскірнього застосування», Стандарту МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015, наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» [9–13].

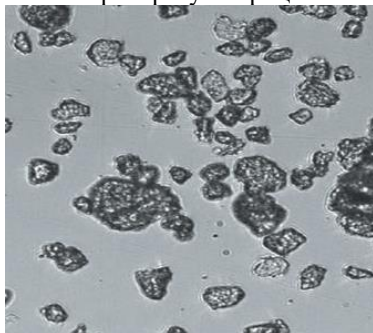
Отримували суспензію за двома варіантами технології: з використанням мила калійного як стабілізатора та без нього.

Із метою здійснення контролю якості запропонованого препарату в процесі виготовлення

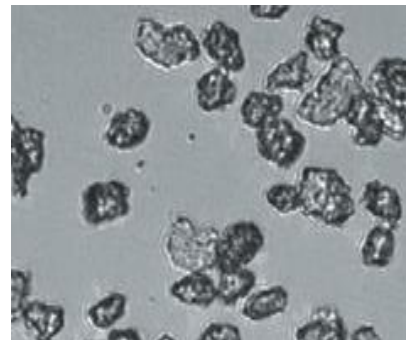
та зберігання ми вивчали найбільш важливі показники якості суспензії відповідно до вимог ДФУ, наказу МОЗ України № 812 «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки, Стандарту МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 .

Оцінку якості суспензії проводили за такими показниками: якісний та кількісний вміст, показник рН, однорідність частинок дисперсної фази, час відстоювання, ресуспендованість, агрегативна стійкість, сухий залишок.

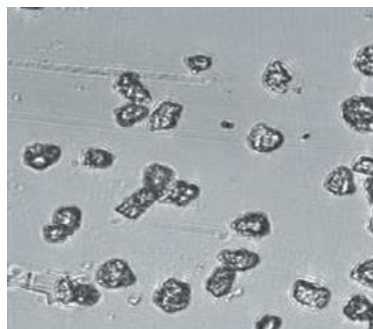
Однорідність частинок дисперсної фази визначали шляхом мікроскопії. Результати наведено на рис. 1.



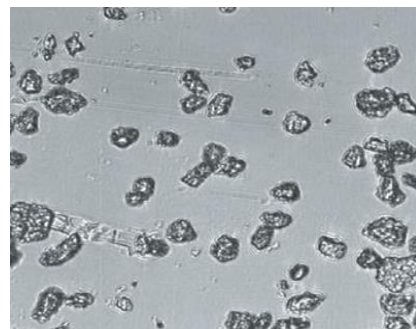
Зразок А



Зразок В



Зразок С



Зразок Д

**Рис. 1** Результати мікроскопічного аналізу зразків суспензії: а – без стабілізатора; в – з додаванням 0,3 % мила калійного; с – з додаванням 0,45% мила калійного; д – з додаванням 0,6 % мила калійного

Як видно з рис. 1, найбільш рівномірна дисперсія зразків суспензії спостерігається в разі застосування стабілізатора.

Агрегативну стійкість запропонованих зразків суспензій зі стабілізаторами визначали за такою методикою: у циліндри з притертим корком

відмірювали по 50 см<sup>3</sup> суспензії, після чого циліндри щільно закупорювали корком і ретельно перемішували їх вміст протягом 5 хв (механічним шляхом). Потім циліндри виставляли у ряд і залишали. Через певні інтервали часу (t) вимірювали об'єми (V) седиментаційних осадів доти, доки вони

не переставали змінюватися. Результати спостережень наведено на рис. 2.

Для остаточної оцінки стабільності зразків розробленої суспензії ми досліджували їх

ресуспендованість – здатність суспензії з осадом після легкого струшування утворювати систему з твердою фазою, рівномірно розподіленою у всьому об’ємі дисперсійного середовища.

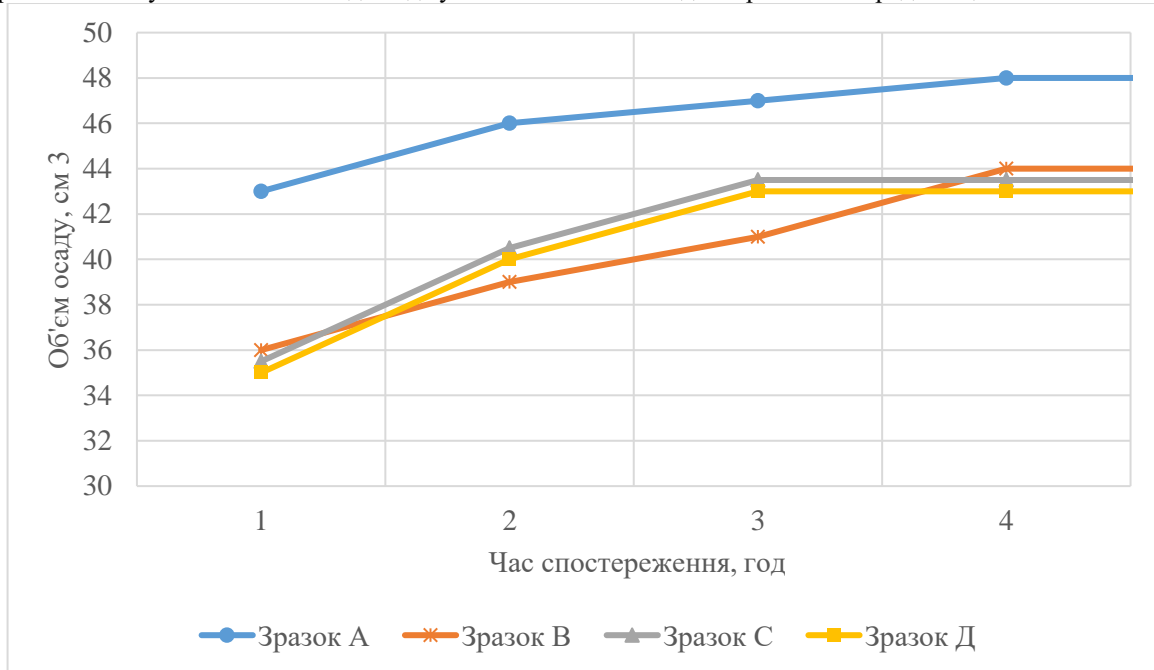


Рис. 2 Показники агрегаційної стійкості зразків екстемпоральної суспензії

Ресуспендованість визначає міру оборотності змін у ступені диспергування твердої фази в рідині, що відбуваються в суспензії при зберіганні. В добре ресуспендованій суспензії тверда фаза легко повертається до вихідного стану, тоді як у нересуспендованій суспензії необоротні зміни не дозволяють знову розподілити тверду фазу рівномірно в усьому об’ємі рідини. Для фармацевтичних суспензій ресуспендованість є важливою характеристикою, яка визначає поряд з агрегативною стійкістю можливість її вірного дозування. У фармації ресуспендованість суспензій оцінюють за методикою, згідно з якою визначається кількість струшувань контейнеру з суспензією, необхідна для приведення її у вихідний стан з рівномірно розподіленою твердою фазою (струшування проводяться вручну). За здатністю до ресуспендованості та порівняння їх за цим параметром суспензії умовно були розділені на

чотири групи. До першої групи віднесені легко ресуспендовані суспензії, здатні легко повертатися у початковий стан з рівномірним розподілом дисперсної фази (менше 5 струшувань); до другої групи – суспензії з кількістю струшувань від 6 до 10; до третьої групи – від 11 до 200 струшувань; до четвертої групи віднесені суспензії, які практично нересуспендуються (більше 200 струшувань). У фармацевтичній практиці можуть використовуватися тільки суспензії I-ої та II-ої групи; суспензії III-ої та IV-ої групи мають недостатню здатність до ресуспендованості, тому вони непридатні до практичного застосування. Кількість струшувань, необхідну для ресуспендованості суспензій після різного терміну зберігання, визначали у суспензіях з додаванням стабілізатора у кількості 0,3–0,6 г на 100,0 г суспензії. У табл. 2 наведено дані дослідження ресуспендованості нестабілізованої та стабілізованих суспензій впродовж 3 годин спостереження з інтервалом 1 год.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика ресуспендованості стабілізованих і нестабілізованих зразків екстемпоральної суспензії

Стабілізатор	Концентрація стабілізатора, %	Термін зберігання, діб				
		1 доба	2 доби	6 діб	9 діб	12 діб
Без стабілізатора	–	I	II	II	III	III
Мило калійне (зелене)	0,3	I	I	I	II	II
	0,45	I	I	I	II	II
	0,6	I	I	I	II	II

Дані експерименту свідчать, що у зразках нестабілізованої суспензії ресуспендованість погіршується. Додавання калійного мила покращує цей показник. Проте різниця між зразками, що

містять 0,3, 0,45 і 0,6 % стабілізатора незначна. Середній показник кількості струшувань для зразків суспензії з концентрацією стабілізатора від 0,3 до 0,6 % відрізнявся відповідно в 1–2 струшування, що не є

критичним. Це дозволяє обрати як оптимальну концентрацію стабілізатора 0,3 %.

Отже, за результатами фармакотехнологічних досліджень запропоновано склад екстемпоральної суспензії для комплексного лікування мастопатії: наступний склад: сірки осадженої – 3,0, диклофенаку натрію – 1,50, магнію сульфату – 4,0; спирту камфорного – 3,0, кислоти борної – 0,50, етанолу 96 % – 25 мл, мила калійного – 0,3, води очищеної до 100,00.

Сухий залишок визначали із метою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку. Відхилення у масі діючих речовин в 1 г (мл) суспензії не має перевищувати  $\pm 10\%$ . Для ідентифікації сірки у суспензії запропоновані якісні реакції з бромною водою та барію хлоридом. Кількісний вміст визначали титруванням 0,5 М розчином калію гідроксиду.

Спирт камфорний визначали реакцією з натрію гідроксидом і розчином йоду за появою запаху йодоформу; кількісно – шляхом визначення оптичної густини. Кислоту борну визначали за появою зеленого полум'я під час горіння після висушування зразка суспензії; кількісно – шляхом титрування 1 М розчином натрію гідроксиду. Для дослідження стабільності екстемпоральної суспензії у процесі зберігання, а також для визначення терміну придатності різні серії препарату були закладені на зберігання у флаконах темного скла за двох температурних режимів:  $(5 \pm 3)^\circ\text{C}$  і  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  упродовж 12 діб [14].

Отримані дані свідчать, що суспензія є седиментаційно й агрегативно стабільною, рН – у межах 5,5–6,0. Якісні та кількісні показники під час зберігання не змінюються. Термін зберігання екстемпоральної суспензії – 12 діб за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ . Суспензію відпускають у контейнері з безбарвного скла з метою контролю якості лікарської форми, оформлюють етикеткою «Зовнішне» з додатковими попереджувальними написами: «Перед вживанням збовтувати», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Зберігати в прохолодному місці».

Funded by the Ministry of Health of Ukraine at the expense of the state budget in the theme “Development of monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine for compounding medicines” framework (state registration number: 0120U102430)

#### Висновки

1. Досліджено етіологію мастопатії, розповсюдженість захворювання в Україні та світі, ризики малігнізації різних форм мастопатії.
2. Запропоновано склад та експериментально обґрунтовано технологію екстемпоральної суспензії для комплексної терапії мастопатії.
3. Вивчена агрегативна стійкість зразків суспензії залежно від наявності та кількості стабілізатора.
4. Проведено вивчення ресуспендованості зразків суспензії, виготовлених за різною технологією. На

підставі аналізу одержаних експериментальних даних обрано оптимальну кількість стабілізатора.

5. Розроблено методики стандартизації АФІ у складі суспензії, досліджено її стабільність, запропоновано умови та термін зберігання.

#### Development of technology and quality control of suspension for comprehensive therapy of mastopathy Zujkina S. S., Vyshnevska L.I., Kovalova T.M., Shtuchna N.I., Khalavka M.V.

Mastopathy is a common disease of the mammary gland. According to a number of researchers, various forms (about 50 of them) occur in 20–60% of women over 30 years of age. The peak incidence occurs at 45 years. Mastopathy is a disease which is typical in women of reproductive age – from 25 to 45 years. In most cases, after the onset of menopause, all signs of the disease disappear. Mastopathy does not always lead to irreversible changes. However, against the background of benign breast diseases, breast cancer occurs 3–5 times more often, and in some forms of mastopathy even 25–30 times. The aim of the work was to develop the composition and technology of extemporaneous suspension for complex pharmacocorrection of mastopathy and prevention of breast cancer. The methods of literary analysis, marketing research, pharmacotechnological and physicochemical research methods were used in the work. The obtained results indicate that the developed suspension is sedimentationally and aggregatively stable, pH is in the range of 5.5–6.0. Qualitative and quantitative indicators do not change during storage. The shelf life of the extemporaneous suspension is 12 days at a temperature of  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ .

**Key words:** mastopathy, breast cancer, extemporaneous suspension.

#### References

1. Benign breast diseases, mammographic breast density and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2013. № 105. P. 1043–1049. doi: 10.1093 / jnci / djt124.
2. Efimenko O. A. Correction of dysgormonal disorders with benign diseases of the mammary glands. *Medical aspects of women's health.* 2017. № 4 (109). C.19–23.
3. Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the EPIC cohort / K. Tikik et al. *Ann. Oncol.* 2014. Vol. 25, № 7. P. 1422–1428.
4. Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. Vol. 846. P. 189–200.
5. China K. G. Comparison of antiproliferative activity of modern and prospective anti-inflammatory drugs / K. G. Jikin, etc. *Farming.* 2005. No. 4. P. 104–106.
6. Zujkina S. S., Vyshnevska L. I. Biopharmaceutical research on the choice of a non-steroidal anti-inflammatory agent in the development of combination gel for mastopathy therapy. *Annals of Mechnikov Institute.* 2020. № 3. P. 41–47.
7. Zuykina S. S., Vishnevska L. I. Justification of the technology of hydrophilic fraction of biger for complex

therapy mastopathy in aspect of methodological approaches to the creation of a medicament. *Social Pharmacy in health care*. 2020. T. 6, No. 1. S. 31-39.

8. Standard of the Ministry of Health of Ukraine "Requirements for the manufacture of non-sterile medicines in the conditions of pharmacies» ST-N MOSO 42 - 4.5: 2015 / Ed. Prof. O. I. Tikhonov and prof. T.G. The fireworks. Kyiv, 2015. 109 p. (Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 398 OT 01.07.2015).

9. State Pharmacopoeia of Ukraine / DP "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Medicinal Products". 1st view. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Medicinal Products", 2014. T. 2. 724 p.

10. State Pharmacopoeia of Ukraine / DP "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Medicines". 2nd species. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Medicinal Products", 2015. T. 3. 732 p.

11. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Pharmacies" 2nd species. Kharkiv: State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for Medicinal Products". 2015. T. 1. 1128 p.

12. On Approval of the Rules for Production (Manufacturing) Medicines in Pharmacies: Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 17.10.2012 No. 812. Official Bulletin of Ukraine dated 23.11.2012 No. 87.

13. Guide 42-3.3: 2004 quality guidelines. Medicines. Stability test / V. Georgievsky and others. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 2004. 60 p.