

УДК 615.071:615.074:615.077

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51247

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ТА ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ВАГІНАЛЬНИХ СУПОЗИТОРІЇВ З ФЛУКОНАЗОЛОМ ТА ХЛОРГЕКСИДИНУ БІГЛЮКОНАТОМ

© К. О. Бур'ян

Мета досліджень. Стабільність є одним з головних показників якості фармацевтичних препаратів. Біофармацевтичні властивості лікарських засобів, а також ефективність фармакодинамічних та фармакокінетичних процесів діючих речовин в організмі людини цілком залежать від постійності фізико-хімічних показників та мікробіологічної стабільності кожної одиниці препарату. Метою проведення досліджень, результати яких наведено в статті, було встановлення стабільності основних показників якості та мікробіологічної чистоти вагінальних супозиторіїв з флуконазолом і хлоргексидину біглюконатом після зберігання за певних умов.

Матеріали та методи. У процесі зберігання при кімнатній температурі та у прохолодному місці супозиторії вагінальні на гідрофільній основі підлягали періодичному контролю за наступними показниками: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, розчинення, мікробіологічна чистота та кількісне визначення діючих речовин в одиниці дозованого лікарського засобу. Усі дослідження проводились згідно з вимогами ДФУ та з розробленим проектом методик контролю якості для препарату «Флугедин».

Результати досліджень. В результаті визначення якісних показників дослідних зразків супозиторіїв було підтверджено ефективність та достовірність розроблених методик та вимог проекту АНД препарату. Зразки, що зберігались протягом 5-ти років не відповідають вимогам АНД препарату.

Висновки. Таким чином, підсумовування даних проведених досліджень дозволяє рекомендувати наступний оптимальний термін зберігання супозиторіїв вагінальних Флугедин: 3 роки в сухому місці при температурі від 2 до 25 °С

Ключові слова: стабільність препарату, показники якості, вагінальні супозиторії, методи досліджень, термін зберігання

Aim of research. Stability is one of the main quality values of remedies. Biopharmaceutical properties of drugs and efficiency of pharmacodynamic and pharmacokinetic processes of active compounds in human's organism completely depend on physico-chemical values permanence and microbiological stability of every unit of drug. The aim of research resulting in the article was to determine the main quality values stability and microbiological purity of vaginal suppositories containing fluconazole and chlorhexidine digluconate after storage under certain conditions.

Materials and methods. During both storage under room temperature and keeping in cool place vaginal suppositories prepared upon hydrophilic basis were periodically verified on indicators of description, identification, average weight and homogeneity of weight, dissolution, microbiological purity and active ingredients assay in unit dose. All research tests were carried out in accordance with both the SPhU requirements and elaborated draft of quality control procedures for «Flugedyn» remedy.

Results. As a result of quality values study of suppositories test samples the efficiency and reliability of developed techniques and normative documentation draft of remedy were confirmed. Samples have been kept for as long as 5 years don't comply with the requirements of normative documentation of remedy.

Conclusion. Thus, summation of research data allow recommend following optimal storage period for vaginal suppositories «Flugedyn»: keep 3 years in dry place at a temperature 2 to 25 °С

Keywords: drug stability, quality values, vaginal suppositories, methods of research, storage period

1. Вступ

Біофармацевтична активність та споживчі властивості лікарського засобу цілком залежать від постійності його фізико-хімічних показників та мікробіологічної стабільності. Зміна або погіршення будь-якого з показників якості протягом зберігання говорить про негативні процеси у лікарській формі. Це призводить до зменшення вмісту лікарських речовин або зниження їх фармакологічної активності, появи нових домішок, зміни властивостей лікарських форм тощо, що, в свою чергу, сприяє зниженню терапевтичного ефекту або появи небажаних побічних ефектів лікарського засобу. Серед причин псування лікарських засобів слід відмітити неналежне ведення технологічного процесу та/або порушення умов зберігання готового препарату [1, 2].

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок з важливими науковими та практичними питаннями

Стабільність є одним з головних показників якості фармацевтичних препаратів. Біофармацевтичні властивості лікарських засобів, а також ефективність фармакодинамічних та фармакокінетичних процесів діючих речовин в організмі людини цілком залежать від незмінності фізико-хімічних показників та мікробіологічної стабільності кожної одиниці препарату. Метою проведення досліджень, результати яких наведено в статті, було встановлення стабільності основних показників якості та мікробіологічної чистоти вагінальних супозиторіїв з флуконазолом і хлоргексидину біглюконатом після зберігання за певних умов.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких розпочато рішення даної проблеми, та на які спирається автор

Питання з охорони здоров'я жінки та майбутнього покоління завжди розглядалися як першочергові. Особливо гостро постають перед лікарями проблеми грибкових та бактеріальних уражень нижніх відділів уrogenіталіїв жінок, причому відзначається значне збільшення захворюваності на мікст-інфекцію. Лікування вагінального кандидозу дуже складне з огляду на складність процесу та схильності до рецидивів та нерідке супроводження іншими запальними інфекціями. Лікування потребує індивідуального підходу у кожному окремому випадку. В останній час, як лікарі, так і пацієнтки надають перевагу інтравагінальному шляху введення лікарських засобів, що зумовлене: швидкістю дії, зменшенням побічних явищ, можливістю проводити комбіновану терапію тощо [3–5].

Найкращі результати лікування кандидозних та мікст-інфекцій піхви досягаються за умов вчасної комплексної терапії, однією зі складових якої є застосування вагінальних лікарських форм. Складна топографія жіночих уrogenіталіїв, їх багате кровопостачання та інервація, мікробіоциноз та характер захворювання, рН середовища є важливими чинниками, котрі визначають вид, склад та призначення вагінальних лікарських препаратів [4].

В Національному фармацевтичному університеті було розроблено новий засіб у формі супозиторіїв на поліетиленоксидній основі для лікування кандидозних та змішаних інфекцій геніталій жінок під умовною назвою Флугедин. Вагінальні супозиторії мають виражену фунгіцидну та протимікробну дію [5–7].

4. Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, котрій присвячена стаття

Вагінальні супозиторії Флугедин раніше підлягали дослідженням з визначення стабільності в результаті періодичного контролю якісних показників, після чого був встановлений термін придатності – 2 роки при температурі 2–25 °С. Стаття присвячена обґрунтуванню подовження терміну придатності дослідного препарату шляхом визначення стабільності та якості зразків супозиторіїв, відкладених на зберігання терміном в 3 та 5 років.

5. Формулювання задач статті

Метою статті було висвітлення результатів дослідження показників якості та стабільності впродовж усього терміну зберігання зразків супозиторіїв з хлоргексидину біглюконатом та флуконазолом на гідрофільній основі, під умовною назвою Флугедин [5, 7]. Строки проведення контролю якості обмежувались 3 та 5 роками зберігання дослідних зразків супозиторіїв у визначених умовах. Було виготовлено 3 серії по 25 зразків препарату у полівінілхлоридній плівці та відкладені на зберігання. Фасування у полівінілхлоридну плівку та у коробку з картону забезпечували захист від світла та контакту з повітрям. Супозиторії, виготовлені для визначення оптимального терміну придатності, зберігали при двох температурних режимах: 15–25 °С і 2–8 °С.

6. Викладення основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Головною метою експериментальних досліджень стала перевірка у визначені проміжки часу відповідності зразків вимогам проекту аналітично-нормативної документації (АНД) на препарат, що був розроблений згідно з вимогами державної фармакопеї України (ДФУ) [8–10]. Згідно з ДФУ вагінальні супозиторії на гідрофільній основі повинні контролюватися за такими показниками: опис, ідентифікація, середня маса і однорідність маси, однорідність вмісту (для флуконазолу або хлоргексидину біглюконату, як речовин з вмістом 2 % і менше від середньої маси супозиторія), розчинення, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

Зовнішній вигляд супозиторіїв визначали наочно. За структурою супозиторіїв Флугедин однорідні, не спостерігається агрегація та коалесценція часток або їх коагуляція. На поверхні відсутні сколи або чужорідні вкраплення. В деяких зразках спостерігалась наявність повітряного стрижня.

Ідентифікацію діючих речовин препарату проводили з використанням методів тонкошарової (ТШХ) та високоефективної рідинної хроматографії

(ВЕРХ), згідно с новими розробленими методиками для супозиторіїв Флугедин [6, 7].

Показник рН визначали відповідно з вимогами ДФУ потенціометрично [4]. рН водних розчинів зразків супозиторіїв знаходиться в межах від 6,27 до 6,57.

Визначення середньої маси 20 зразків супозиторіїв проводили відповідно з вимогами ДФУ. Відхилення при визначенні середньої маси складала не більше $\pm 5\%$.

Визначення часу та ступеня розчинення супозиторіїв проводили за методиками, розробленими авторами та викладеними в проєкті АНД [8]. Для випробування брали 10 зразків препарату, визначали ступінь вивільнення флуконазолу, як речовини контролю розчинності. Після 45 хвилин досліджу вбирали пробу розчину супозиторіїв. Методом ВЕРХ визначали вміст флуконазолу у відібраній пробі [7]. Вибір флуконазолу для визначення ступеня розчин-

ності супозиторіїв зумовлений тим, що хлоргексидину біглюконат додається у склад супозиторіїв вже у вигляді 20 % водного розчину. Жоден зі зразків досліджуваних супозиторіїв не вийшов за межі 75–115 % по показниках вивільнення флуконазолу, що наводяться ДФУ, як гранично допустимі. Ступінь розчинення супозиторіїв також відповідає вимогам ДФУ. За 45 хвилин досліджу в розчин перейшло в середньому 99,8 % флуконазолу. Таким чином, на підставі отриманих даних, ми можемо стверджувати що час та ступінь розчинності супозиторіїв Флугедин відповідають належним вимогам.

Дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв виконували згідно вимог ДФУ для нестерильних лікарських засобів [8, 9, 11].

Отримані результати аналізу якості супозиторіїв, які були відкладені на перевірку після зберігання за певних умов, наведені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Результати аналізу стабільності зразків супозиторіїв Флугедин у процесі зберігання при температурі 15–25 °С

Найменування показників за проєктом АНД	Вимоги проєкту АНД	Температура зберігання 15–25 °С Термін зберігання		
		Свіжо-виготовлені 10.09.2009	3 роки 10.09.2012	5 років 10.09.2014
Опис	Супозиторії торпедовидної форми, матово-білого кольору, без запаху, без сколів та вкраплень	Відповідає	Відповідає	6 зразків зі сколами та тріщи-нами, жовтуватого відтінку, помітний сторонній запах
Однорідність	На поздовжньому зрізі відсутні вкраплення. Допускається наявність повітряного стрижня або ліycopодібної заглибини	Відповідає	Відповідає	Не відповідає 5-ть зразків
Реакції ідентифікації: Флуконазол Хлоргексидину біглюконат	ТШХ В УФ-світлі світло-зелена пляма В УФ-світлі голуба пляма	На хроматограмі – коричнева пляма (проявник – реактив Драгендорфа за Муньє), в УФ-світлі – зелена. На хроматограмі – світло-коричнева пляма, яка в УФ-світлі – голуба		–
рН водного розчину	Від 6,27 до 6,57	6,52 \pm 0,09	6,38 \pm 0,03	–
Розчинення (флуконазол), %	85–115 %	99,8 \pm 0,05	87,2 \pm 0,10	–
Однорідність маси, г	Від 1,95г до 2,05г (відхилення: $\pm 5\%$)	2,01 \pm 0,014 2,37	1,99 \pm 0,04 2,33	–
Кількісний вміст флуконазолу, г	0,0450 г – 0,0550 г	0,0501 \pm 0,0010	0,0499 \pm 0,0002	–
Кількісний вміст хлоргексидину біглюконату, г	0,0360 г – 0,0440 г	0,0400 \pm 0,0008	0,0398 \pm 0,0005	–
Мікробіологічна чистота, в 1 г	Бактерій не більше 10 ²	<10	<35	–
	грибів не більше 10 ²	<10	<20	–
	Відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa, St. aureus	відсутні	відсутні	–

Таблиця 2

Результати вивчення стабільності супозиторіїв Флугедин у процесі зберігання в прохолодному місці (2–8 °С)

Найменування показників за проектом АНД	Вимоги проекту АНД	Температура зберігання 2–8 °С		
		Термін зберігання		
		Свіжо-виготовлені 15.09.2009	3 роки 15.09.2012	5 років 15.09.2014
Опис	Супозиторії торпедовидної форми, матово-білого кольору, без запаху, без сколів та крапель	Відповідає	Відповідає	2 зразки деформувались повністю при розпакуванні. 5-ть зразків зі сколами.
Однорідність	На поздовжньому зрізі відсутні крапління. Допускається наявність повітряного стрижня або лейкоподібної заглибини	Відповідає	Відповідає	Не відповідає
Реакції ідентифікації: Флуконазол Хлоргексидину біглюконат	ТШХ В УФ-світлі світло-зелена пляма В УФ-світлі голуба пляма	На хроматограмі – коричнева пляма (проявник – реактив Драгендорфа за Муньє), в УФ-світлі – зелена. На хроматограмі – світло-коричнева пляма, яка в УФ-світлі – голуба		–
рН водного розчину	Від 6,27 до 6,57	6,47±0,04	6,38±0,03	–
Розчинення (флуконазол), %	85–115 %	99,7±0,06	99,01±0,04	–
Однорідність маси, г	Від 1,95г до 2,05г (відхилення:±5%)	2,01±0,07 –1,49	2,00±0,06 2,36	–
Кількісний вміст флуконазолу, г	0,0450 г – 0,0550 г	0,0501±0,0008	0,0467±0,0007	–
Кількісний вміст хлоргексидину біглюконату, г	0,0360 г – 0,0440 г	0,0410±0,0006	0,0368±0,0005	–
Мікробіологічна чистота, в 1 г	Бактерій не більше 10 ²	<10	<45	–
	грибів не більше 10 ²	<10	<28	–
	Відсутність бактерій родин Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa, St. aureus	відсутні	відсутні	–

Контроль мікробної контамінації включає кількісне визначення бактерій та грибів. Згідно з вимогами ДФУ в 1 г препарату допускається не більше 10² мікроорганізмів (бактерій та грибів загалом). Не допускається наявність бактерій родин Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus. Ступінь мікробної контамінації препарату у формі супозиторіїв оцінювали за виявленням (відсутністю) бактерій родин Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, а також за загальною кількістю грибів та бактерій [8, 9, 11].

Спираючись на результати досліджень та проведених розрахунків, наведених в табл. 1 і 2, робимо висновки, що серії зразків супозиторіїв, відкладених на зберігання терміном 3 роки при обраних температурних режимах, відповідають умовам розробленого проекту АНД на препарат. Серія зразків, що підлягала перевірці після 5 років зберігання, вже на стадії оцінки опису та однорідності, була відбракована через невідповідність вимогам розробленого проекту АНД. Дані, отримані після проведення досліджень, свідчать про відсутність

вагомих змін показників якості розробленого препарату при зберіганні за певних температурних умов протягом 3 років, на протигагу показникам якості зразків супозиторіїв, що зберігалися протягом 5 років.

6. Висновки з проведеного дослідження та перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Таким чином, проведені дослідження вказують на те, що супозиторії Флугедин залишаються стабільними впродовж 36 місяців зберігання при оптимальній температурі зберігання 2–25 °С. Тому ми обґрунтовано можемо рекомендувати подовження терміну зберігання препарату до 3 років в належній упаковці та за вказаних умов. Узагальнюємо висновки проведених досліджень:

1. Проведено дослідження якісних показників серії вагінальних супозиторіїв у визначені проміжки часу за методиками згідно з ДФУ та розробленим проектом АНД на препарат.

2. Експериментально підтверджено ефективність розроблених методів якісного та кількісного аналізів супозиторіїв вагінальних Флугедин.

3. На підставі результатів досліджень визначено оптимальний термін зберігання препарату у вигляді вагінальних супозиторіїв на гідрофільній основі з флуконазолом і хлоргексидину біглоконатом – 3 роки.

Подальший напрямок розвитку полягає у визначенні специфічної активності дослідних зразків за умов подовженого терміну зберігання.

Література

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. Т. 3 [Текст] / под ред. чл.-кор. НАН Украины В. П. Георгиевского. – Х.: НМТ, 2011. – 520 с.

2. Ярных, Т. Г. Визначення показників якості та вивчення стабільності ректальних супозиторіїв з екстрактом солодкового кореня для дітей [Текст] / Т. Г. Ярных, Г. М. Мельник, О. А. Рухмакова та ін. // Ліки України. – 2013. – № 2 (15). – С. 16–18.

3. Головкин, В. А. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования, применения [Текст] / В. А. Головкин, В. В. Головкин, А. В. Головкин. – Запорожье: РИП «Видавец», 2000. – 271 с.

4. Буданов, П. В. Смешанные вульвовагинальные инфекции – проблемы терапии и экстренной профилактики [Текст] / П. В. Буданов, А. И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 12–15.

5. Бур'ян, К. О. Мікробіологічні дослідження та вибір основи вагінальних супозиторіїв з флуконазолом [Текст] / К. О. Бур'ян, О. П. Стрілець, Т. В. Крутьких // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 74–77.

6. Бондар, В. С. Розробка методики ідентифікації вагінальних супозиторіїв з флуконазолом та хлоргексидину біглоконатом за допомогою тонкошарової хроматографії [Текст] / В. С. Бондар, Г. О. Бур'ян, С. М. Полуян та ін. // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 95–97.

7. Ханін, В. А. Розробка методики кількісного аналізу діючих речовин вагінальних супозиторіїв «Флугедин» [Текст] / В. А. Ханін, К. О. Бур'ян, Г. О. Бур'ян // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 170–173.

8. Державна фармакопея України; 1-е вид. [Текст]. – Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х.: РИРЕГ, 2001. – 556 с.

9. Державна фармакопея України; 1-е вид. [Текст]. – Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків: РИРЕГ, 2001. – 520 с.

10. Державна фармакопея України; 1-е вид. [Текст]. – Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – Харків: РИРЕГ, 2008. – 620 с.

11. Vu, N. Quality control analytical methods: Microbial limit tests for nonsterile pharmaceuticals, part 1 [Text] / N. Vu, J. R. Lou, T. C. Kupiec // International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2014. – Vol. 18, Issue 3. – P. 213–221.

References

1. Georgievskii, V. (Ed.) (2011). Analiticheskaya himiya v sozdanii standartizacii i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv [Analytical chemistry in the creation, standardization and quality control of drugs]. Kharkiv: NMT, 3, 520.

2. Yarnykh, T. G., Melnik, G. M., Rukhmakova, O. A. et al. (2013). Vznachennya pokaznykh yakosti ta vivchennya stabilnosti rektalnih supozitoriiiv z ekstraktom solodkovogo korennya dlya ditei [The definition of quality indicators and study the stability of rectal suppositories with licorice root extract for children] Medicines Of Ukraine, 2 (15), 16–18.

3. Golovkin, V. A., Golovkin, V. V., Golovkin, A. V. (2000). Vaginal'nye lekarstvennye sredstva: Osobennosti razrabotki, issledovaniya, primeneniya. [Vaginal medicines: Features of development, research, application]. Zaporozhye RIP «Vidavec», 271.

4. Budanov, P. V., Davydov, A. I. (2006). [Smeshannyye vulvovaginal'nye infekcii – problemy terapii i jekstrennoj profilaktiki]. Mixed vulvovaginal (genital) infections: problems of therapy and urgent prophylaxis – Questions of gynecology, obstetrics and perinatology, 5 (2), 12–15.

5. Burian, K. O., Strilec, O. P., Krutskikh, T. V. (2008). Mikrobiologichni doslidjennya ta vibir osnovi vaginalnih supozitoriiiv z flukonazolom [Microbiological research and select the basis of vaginal suppositories with fluconazole]. Pharmaceutical journal, 4, 74–77.

6. Bondar, V. S., Burian, G. O., Poluyan, S. M. et al. (2008). Rozrobka metodiki identyfikacii vaginalnih supozitoriiiv z flukonazolom ta hlorgeksidinu biglyukonatom za dopomogyu tonkosharovoї hromatografiiy. [The development of the methodology identification of vaginal suppositories with fluconazole and chlorhexidine digluconat using thin-layer chromatography]. Zaporozhye medical journal, 4, 95–97.

7. Hanin, V. A., Burian, K. O., Burian, G. O. (2010). Rozrobka metodiki kilkinsogo analizu diyuchih rechovin vaginalnih supozitoriiiv «Flugedin» [Development of a method of quantitative analysis of active substances of vaginal suppositories "Flugedin"]. Ukrainian journal of clinical and laboratory medicine, 5 (3), 170–173.

8. Derjavna farmakopeya Ukraini [The state Pharmacopoeia of Ukraine] (2001). First edition. State enterprise "Scientific and expert pharmacopoeial centre". Kharkiv: RIREG, 556.

9. Derjavna farmakopeya Ukraini [The state Pharmacopoeia of Ukraine] (2001). First edition. State enterprise "Scientific and expert pharmacopoeial centre". Kharkiv: RIREG, 520.

10. Derjavna farmakopeya Ukraini [The state Pharmacopoeia of Ukraine] (2008). First edition. State enterprise "Scientific and expert pharmacopoeial centre". Kharkiv: RIREG, 620.

11. Vu, N., Lou, J. R., Kupiec, T. C. (2014). Quality control analytical methods: Microbial limit tests for nonsterile pharmaceuticals, part 1. International Journal of Pharmaceutical Compounding. International Journal of Pharmaceutical Compounding, 18 (3), 213–221.

*Рекомендовано до публікації д-р фарм. наук, професор Пімінов О. Ф.
Дата надходження рукопису 21.09.2015*

Бур'ян Катерина Олександрівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

E-mail: storm_kate@mail.ru