

Л.В. Дьячкова¹, Т.В. Трухачева¹, А.И. Жебентяев²**ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОГЕРПЕТИЧЕСКОЙ МАЗИ АКТОВИР®**¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск²УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Изучена стабильность комбинированного противогерпетического лекарственного средства «Актовир®», мазь для наружного и местного применения» в условиях долгосрочных испытаний.

По результатам исследования произведен выбор первичной упаковки лекарственного средства – тубы алюминиевые для медицинских мазей с цилиндрической закрытой мембраной горловиной (тип I).

Подтверждено постоянство физико-химических свойств мази Актовир® в процессе хранения в течение промежутка времени, равного сроку годности (2 года), при температуре хранения не выше 25°. Представлены экспериментальные данные изучения осмотической активности и реологических свойств многокомпонентной мази, содержащей в своем составе в качестве действующих веществ бензалкония хлорид, декспантенол и левомецетин. Основой мази является сплав макрогала-1500 и макрогала-400 в различных соотношениях.

На основании результатов подобран и обоснован оптимальный состав основы мази.

Ключевые слова: бензалкония хлорид, декспантенол, левомецетин, раневой процесс, макрогал-1500, макрогал-400, осмотическое давление, осмотическая активность, реологические свойства, реограмма.

ВВЕДЕНИЕ

Программа разработки готового лекарственного средства (ЛС) включает решение комплекса взаимосвязанных задач: фармацевтическую разработку, доклиническое медико-биологическое изучение, клинические исследования. Изучение стабильности и установление срока годности новых фармацевтических субстанций (ФС) и готовых ЛС является необходимой составляющей данной программы.

Цель изучения стабильности - это, прежде всего, получение данных об изменении качества ЛС в процессе хранения, о влиянии на качество различных факторов окружающей среды (высоких и низких температур, температурных колебаний, влажности, света), а также регламентации условий хранения, периодов переконтроля или сроков годности [1].

Требования и рекомендации по изучению стабильности ФС и ЛС описаны в нескольких руководствах по качеству Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации ЛС для человека (ICH), Комитета по

патентованным ЛС (CPMP) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). На основании данных руководств разработаны национальные методические указания по изучению стабильности [1,2].

Согласно структуре регистрационного досье в формате общего технического документа (CTD) [3] информацию о стабильности готовых ЛС приводят в модуле 3 «Качество», в разделе 3.2.P.8 «Стабильность», который состоит из следующих пунктов: резюме и вывод по стабильности; протокол пострегистрационного изучения стабильности и обязательства относительно стабильности; данные о стабильности. В пункте 3.2.P.8.1 «Резюме и вывод по стабильности» должны быть представлены типы проведенных исследований, протоколы и результаты исследований. В документе [3] приведены ссылки на соответствующие руководства ICH и CPMP. Резюме должно включать, например, выводы в отношении условий хранения и срока годности ЛС и, если применимо, условия и срок хранения ЛС во время применения (in-use shelf-life) [4].

Национальная служба здравоохранения Великобритании (NHS) дает рекомендации в своем руководстве [5] относительно срока хранения нестерильных ЛС после первого вскрытия. Указанный срок хранения зависит от формы ЛС, вида упаковки, наличия консервантов и др. Например, для мазей, расфасованных в тубы, предложенный срок хранения после вскрытия составляет 6 месяцев, а для мазей, расфасованных во флаконы – 3 месяца.

В работах [6-8] авторы также рассматривают вопросы изучения стабильности ЛС и ФС, как в ходе проведения долгосрочных испытаний, так и после вскрытия упаковки (in-use stability testing).

Мазь Актовир® является комбинированным ЛС, содержащим в составе два действующих компонента – ацикловир и бутаминофен.

В ходе изучения стабильности монопрепаратов ацикловира и бутаминофена в форме мазей для наружного применения – мазь ацикловира 5 % и мазь бутаминофена 2 %, было установлено, что данные ЛС остаются стабильными в течение 2 лет при температуре хранения не выше 25° С [9]. При проведении исследований постоянства показателей качества комбинированного ЛС было важно установить наличие взаимодействия не только между действующими веществами, но и между всеми составляющими мази, проявляющегося возможным изменением цвета мягкое лекарственное средство (МЛС), увеличением содержания суммы примесей или снижением количественного содержания активных компонентов.

В связи с вышесказанным, целью настоящей работы являлось изучение динамики изменений основных показателей качества образцов опытных серий комбинированной противогерпетической мази Актовир® в процессе долгосрочного хранения и установление срока годности, а также исследование стабильности ЛС во время использования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Образцы для испытаний были отобраны от 3 опытных серий (10105-30105) комбинированной мази Актовир®, произведенных согласно описанной ранее технологической схеме [10]. Нарработку ЛС проводили согласно составу, приведенному в таблице 1. Технологические операции по получению мази Актовир серии 10105 проводили в условиях опытно-промышленного производства; серии 20105 и 30105 были выпущены в лабораторных условиях.

Полученные серии мази расфасовывали по 4 г в тубы алюминиевые [10-12].

Согласно приведенным техническим условиям [10-12] тубы алюминиевые бывают нескольких типов: тип I – с цилиндрической открытой или закрытой мембраной горловиной, тип II – с конусообразной открытой горловиной (рисунок 1).

В нашей работе использовали тубы с цилиндрической закрытой мембраной горловиной и с конусообразной открытой горловиной.

Исследование стабильности образцов мази Актовир® осуществляли на основании требований МУ 090140.07-2004 [1]. Образцы, отобранные для изучения стабильности, были заложены на экспериментальное хранение в условиях долгосрочных испытаний в режиме реального времени. Условия хранения образцов: температура воздуха (25 ± 2)°С, относительная влажность воздуха (60 ± 5)%. Общая продолжительность экспериментального хранения образцов составила 2 года и 6 месяцев. Контрольные испытания заложенных на хранение образцов проводились в соответствии с планом изучения стабильности со следующей периодичностью: через каждые 3 месяца в течение первого года хранения и через каждые 6 месяцев хранения - в дальнейшем.

Анализ заложенных на хранение об-

Таблица 1 – Состав мази Актовир® на одну тубу

| Наименование веществ | Количество |
|--|------------|
| Ацикловира (в пересчете на 100% вещество) (НД РБ 0357С-2010) | 100 мг |
| Бутаминофена (в пересчете на 100% вещество) (ФС РБ 0595-10) | 40 мг |
| Парафина жидкого (ГФ РБ, т. 2, с. 229) | 200 мг |
| Парафина твердого (ГФ РБ, т. 3, с. 472) | 200 мг |
| Вазелина (ГФ РБ, т. 3, с. 204) | до 4000 мг |

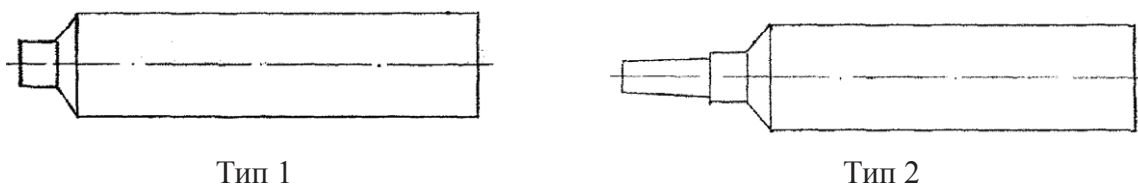


Рисунок 1 – Типы туб алюминиевых для медицинских мазей

разцов комбинированной мази Актовир® выполняли по следующим показателям: описание; подлинность; размер частиц; масса содержимого упаковки; рН; сопутствующие примеси ацикловира и бутаминафена; микробиологическая чистота; количественное определение ацикловира и бутаминафена. Исследования проводили с использованием разработанных нами методик, описанных в работах [13,14].

Для исследования стабильности мази во время применения (после вскрытия упаковки) были отобраны образцы мази двух опытных серий: серии 031111 - со сроком годности 2 года (в момент изготовления) и серии 010510 с оставшимся сроком годности 6 месяцев [4], расфасованные в тубы алюминиевые с цилиндрической закрытой мембраной горловиной (тип I).

Алюминиевые тубы с мазью вскрывали и имитировали способ применения при лечении простого герпеса кожи: мазь выдавливали из тубы 4 раза в сутки в течение 5 дней [15]. Вскрытые тубы хранили при температуре воздуха (25 ± 2)°C и относительной влажности воздуха (60 ± 5)% в течение 6 месяцев, согласно рекомендациям NHS (для мазей, расфасованных в тубы) [5] и далее еще 3 месяца.

Проводили сравнительный анализ об-

разцов мази в начале исследования и по истечении указанного срока хранения по следующим показателям: описание; размер частиц; сопутствующие примеси ацикловира и бутаминафена; количественное определение ацикловира и бутаминафена; микробиологическая чистота [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении данных, полученных при анализе опытных образцов мази, заложенных на хранение в разные типы туб алюминиевых для медицинских мазей, было установлено, что образцы ЛС, расфасованные в тубы алюминиевые типа II – с конусообразной открытой горловиной (рисунок 1), с течением времени меняли цвет (таблица 2). Исследование туб с мазью, изменившей цвет, показало увеличение суммы примесей бутаминафена в данных образцах. Количественного изменения суммы примесей ацикловира не происходило.

Таким образом, образцы мази, расфасованные в тубы алюминиевые с цилиндрической закрытой мембраной горловиной (тип I), являются более стабильными, их использовали для дальнейших исследований.

На рисунках 2 и 3 графически представлены результаты количественного

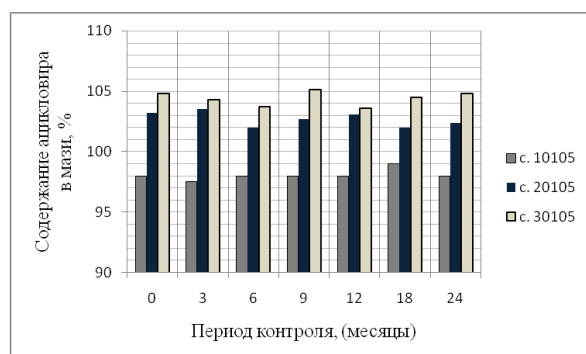


Рисунок 2 – Содержание ацикловира в опытных сериях мази Актовир® при экспериментальном хранении (2 года) (в процентах от номинального содержания)

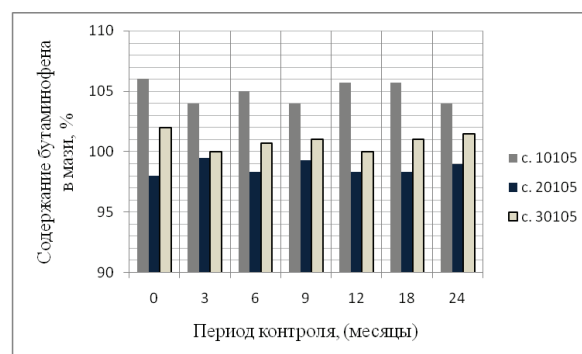


Рисунок 3 – Содержание бутаминафена в опытных сериях мази Актовир® при экспериментальном хранении (2 года) (в процентах от номинального содержания)

Таблица 2 – Результаты изучения стабильности образцов мази Актовир[®], заложенных на хранение в тубы алюминиевые типа I и типа II

| Номер серии | Показатели качества / тип туб | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------|--------|--|---------------|---------------|---------------|
| | Описание | | Размер частиц | | Сумма примесей, % (P = 0,95; n = 3) | | | |
| | | | | | ацикловира | | бутаминофена | |
| | тип I | тип II | тип I | тип II | тип I | тип II | тип I | тип II |
| В момент изготовления | | | | | | | | |
| 10105 | белого с желтоватым оттенком цвета | | менее 200 | | 0,58 ± 0,02 | | 2,02 ± 0,02 | |
| 20105 | белого с желтоватым оттенком цвета | | мкм | | 0,44 ± 0,01 | | 1,87 ± 0,02 | |
| 30105 | белого с сероватым оттенком цвета | | | | 0,50 ± 0,02 | | 1,73 ± 0,04 | |
| Через 1 год хранения | | | | | | | | |
| 10105 | белого с желтоватым оттенком цвета | желтого цвета | менее 200 мкм | | 0,59± 0,01 | 0,63± 0,02 | 3,27± 0,02 | 3,97± 0,05 |
| 20105 | белого с желтоватым оттенком цвета | белого с желтоватым оттенком цвета | | | 0,48± 0,02 | 0,45± 0,04 | 3,13± 0,02 | 3,33± 0,02 |
| 30105 | белого с сероватым оттенком цвета | желтого цвета | | | 0,53± 0,02 | 0,52± 0,02 | 2,98± 0,04 | 3,55± 0,02 |
| Через 2 года хранения | | | | | | | | |
| 10105 | белого с желтоватым оттенком цвета | желтого цвета | менее 200 мкм | | 0,61± 0,05 | 0,67± 0,01 | 3,28± 0,02 | 4,05± 0,02 |
| 20105 | белого с желтоватым оттенком цвета | желтого цвета | | | 0,49± 0,01 | 0,52± 0,02 | 3,11± 0,05 | 3,58± 0,02 |
| 30105 | белого с сероватым оттенком цвета | желтого цвета | | | 0,57± 0,02 | 0,56± 0,02 | 3,01± 0,02 | 3,67± 0,04 |
| Через 2 года и 6 месяцев хранения | | | | | | | | |
| 10105 | белого с желтоватым оттенком цвета | желтого цвета | менее 200 мкм | | 0,63± 0,02 | 0,71± 0,02 | 3,40± 0,04 | 4,65± 0,05 |
| 20105 | белого с желтоватым оттенком цвет | желтого цвета | | | 0,55± 0,02 | 0,50± 0,02 | 3,22± 0,02 | 3,77± 0,04 |
| 30105 | белого с сероватым оттенком цвета | желтого цвета | | | 0,58± 0,02 | 0,60± 0,05 | 3,15± 0,01 | 3,98± 0,02 |

определения ацикловира и бутаминофена в опытных сериях мази в контролируемые периоды времени (в момент изготовления, через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца). Содержание действующих веществ в комбинированной мази не изменялось в течение всего времени экспериментального хранения и составило по сериям (10105-30105) в процентах от номинального содержания: для ацикловира - (98,0 ± 0,4) %, (103,0 ± 0,6) %, (104,0 ± 0,5) %; для бутаминофена - (105,0 ± 0,8) %, (99,0 ± 0,8) %, (101 ± 0,75) % соответственно.

Также при проведении долгосрочного хранения была подтверждена стабильность образцов мази по показателям качества «Размер частиц» и «Микробиологическая чистота».

Результаты исследования стабильности мази во время применения (после вскрытия упаковки) приведены в таблице 3. На рисунках 4 и 5 представлены хроматограммы испытуемых растворов, полученных при определении содержания сопутствующих

примесей бутаминофена в момент вскрытия тубы и далее через 6 месяцев хранения. Увеличение значений содержания суммы примесей бутаминофена соответствовало аналогичным показателям, полученным в ходе исследования стабильности при долгосрочном хранении. Также, после вскрытия первичной упаковки и дальнейшего хранения, не происходило изменения цвета опытных образцов мази.

Таким образом, результаты изучения стабильности опытных образцов мази Актовир[®], производства РУП «Белмедпрепараты», как в условиях долгосрочных испытаний, так и во время хранения после вскрытия тубы подтверждают обоснованность включенных в ФСП РБ 1520 – 10 «Актовир[®], мазь для наружного и местного применения» значений показателей качества и срока годности данного ЛС, составляющего 2 года, при соблюдении заявленных условий хранения (при температуре не выше 25°C) (таблица 4).

Таблица 3 – Результаты изучения стабильности образцов мази Актобир® во время применения (после вскрытия упаковки)

| Номер серии | Показатели качества (P = 0,95; n = 3) | | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------|--------------|----------------------------------|-------------|----------------------------|
| | Описание | Размер частиц | Сумма примесей, % | | Количественное определение, мг/г | | Микробиологическая чистота |
| | | | ацикловира | бутаминофена | ацикловир | бутаминофен | |
| В момент вскрытия тубы | | | | | | | |
| 031111 | белого с сероватым оттенком цвета | менее 200 мкм | менее 0,1 % | 2,02 ± 0,02 | 23,8 ± 0,5 | 9,3 ± 0,3 | Соотв. |
| 010510 | белого с желтоватым оттенком цвета | менее 200 мкм | 0,40 ± 0,01 | 2,97 ± 0,02 | 24,4 ± 0,5 | 9,5 ± 0,3 | Соотв. |
| Через 6 месяцев после вскрытия тубы | | | | | | | |
| 031111 | белого с сероватым оттенком цвета | менее 200 мкм | менее 0,3 % | 2,81 ± 0,02 | 23,6 ± 1,2 | 9,3 ± 0,4 | Соотв. |
| 010510 | белого с желтоватым оттенком цвета | менее 200 мкм | 0,43 ± 0,02 | 3,27 ± 0,04 | 24,3 ± 0,5 | 9,3 ± 0,5 | Соотв. |
| Через 9 месяцев после вскрытия тубы | | | | | | | |
| 031111 | белого с сероватым оттенком цвета | менее 200 мкм | менее 0,3 % | 2,90 ± 0,01 | 23,6 ± 0,7 | 9,4 ± 0,3 | Соотв. |

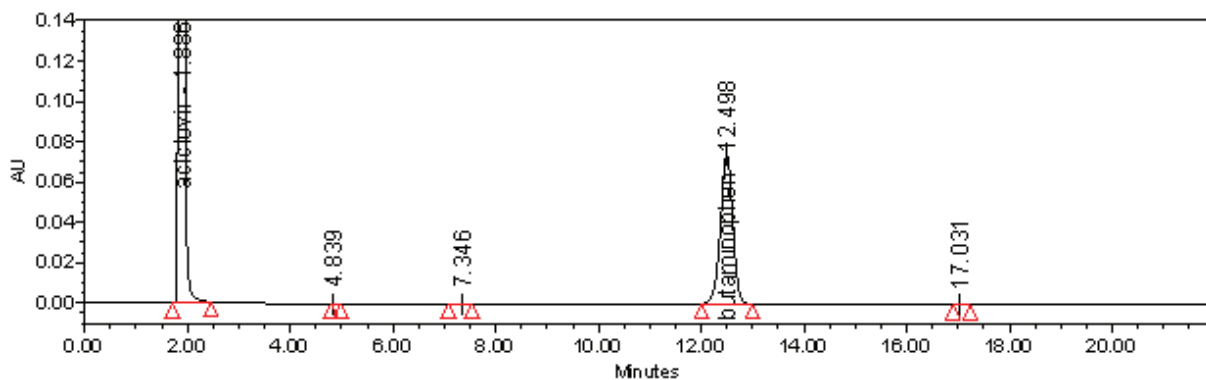


Рисунок 4 – Хроматограмма испытуемого раствора (определение содержания сопутствующих примесей бутаминофена в момент вскрытия тубы (с. 031111)

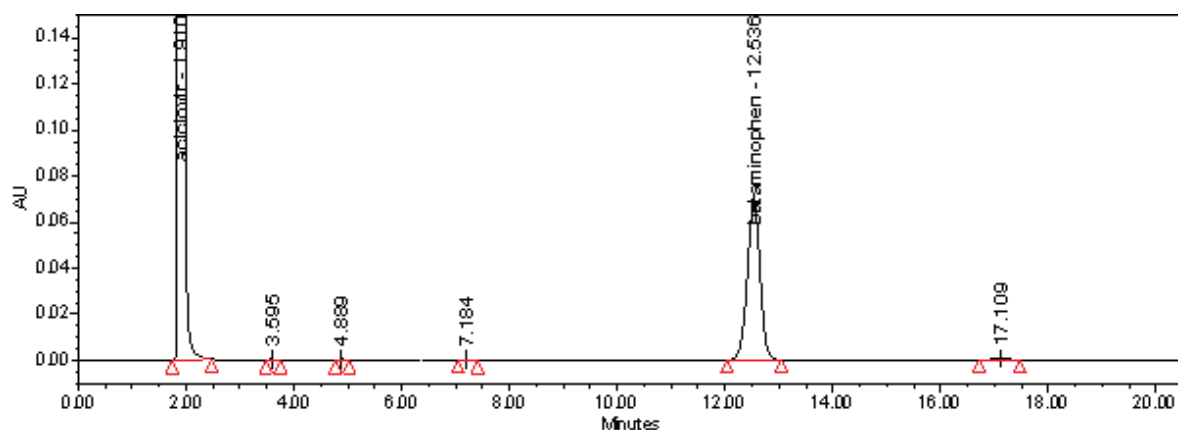


Рисунок 5 - Хроматограмма испытуемого раствора (определение содержания сопутствующих примесей бутаминофена) через 6 месяцев после вскрытия тубы (с. 031111)

Таблица 4 – Показатели качества мази Актовир®

| № п/п | Наименование показателей | Допустимые пределы | Метод контроля |
|-------|--|---|-----------------------------|
| 1 | Описание | Мазь от белого с сероватым или желтоватым оттенком цвета до светло-желтого с коричневатым или зеленоватым оттенком цвета | Визуальный |
| 2 | Подлинность: - ацикловир - бутаминофен | - время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении ацикловира (бутаминофена), должно соответствовать времени удерживания пика ацикловира (бутаминофена) на хроматограмме раствора РСО ацикловира (бутаминофена) соответственно | ГФ РБ, т. 1, 2.2.29 (ЖХ) |
| 3 | Размер частиц | Не более 200 мкм. Допускается наличие не более 4 частиц размером более 200 мкм в 0,01 г ЛС | микроскопия |
| 4 | Масса содержимого упаковки | Не менее 4,0 г | весовой |
| 5 | Сопутствующие примеси: - гуанин - сумма прочих примесей ацикловира - любая индивидуальная примесь бутаминофена - сумма примесей бутаминофена | - не более 0,7% - не более 1,0% - не более 3,5% - не более 5,0% | ГФ РБ, т. 1, 2.2.29 (ЖХ) |
| 6 | Микробиологическая чистота:(в 1 г ЛС) - количество аэробных бактерий и грибов (суммарно) - количество энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий - присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> | ГФ РБ, т. 1, 5.1.4. Категория 2 - не более 100 КОЕ - не более 10 КОЕ - не допускается | ГФ РБ, т. 1, 2.6.12, 2.6.13 |
| 7 | Количественное определение: - ацикловир - бутаминофен | - от 22,5 мг до 27,5 мг в 1 г ЛС (100±10)% - от 9,0 мг до 11,0 мг в 1 г ЛС (100±10)% | ГФ РБ, т. 1, 2.2.29 (ЖХ) |
| 8 | Хранение | При температуре не выше 25° | |
| 9 | Срок годности | 2 года | |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение стабильности комбинированного противогерпетического ЛС «Актовир®, мазь для наружного и местного применения» в условиях долгосрочных испытаний в режиме реального времени.

По результатам исследования произведен выбор первичной упаковки ЛС – тубы

алюминиевые для медицинских мазей с цилиндрической закрытой мембраной горловиной (тип I).

Подтверждено, что основные показатели качества всех исследованных образцов опытных серий 10105-30105 мази, расфасованные в выбранную упаковку, остаются стабильными при хранении в течение 2 лет при температуре хранения не выше

25°C. Полученные данные обосновывают значения показателей качества, включенные в фармакопейную статью производителя РБ «Актовир[®], мазь для наружного и местного применения».

Изучена стабильность опытных образцов мази во время применения и установленны условия хранения ЛС во время применения: после вскрытия упаковки мазь следует хранить при температуре не выше 25°C.

SUMMARY

L.V. Diyachkova, T.V. Trukhachova,
A.I. Zhebentyaev

STABILITY TESTING OF THE COMBINED ANTIHERPETIC OINTMENT ACTOVIR[®]

Stability of the antiherpetic combination drug Actovir[®], ointment for topical and local administration, was investigated under the long-term testing conditions.

Aluminium tubes for medical ointment with cylindrical membrane-closed neck (type I) were chosen as the primary packaging for the drug according to the results of the investigation.

The stability of the physicochemical properties of the ointment Actovir[®] was confirmed during the interval equal to the shelf-life (2 years) at the storage temperature not more than 25°C and in the chosen primary packaging. The values of the quality parameters of the drug included to the pharmacopoeial monograph of the manufacturer of the Republic of Belarus were proved.

The in-use stability of the ointment test samples was investigated and the in-use storage conditions and the in-use shelf-life of the drug were determined.

Keywords: Actovir, aciclovir, butaminofofen, stability, shelf-life, aluminium tubes for medical ointment, storage conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств: МУ 09140.07-2004. - Введ. 21.01.04. - Минск: НП РУП Лотиос, 2004. - 57 с.

2. Лекарственные средства. Руководства по качеству. Изучение стабильности: Руководство 42-3.3:2004. - Киев: МЗ Украины: Морион, 2004. - 59 с.

3. Rules governing medicinal products in the European Union, NTA, Vol. 2B – CTD

[Electronic resource]. – 2008. – Mode of access: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf. – Date of access: 27.07.2012.

4. In-use stability testing of human medicinal products: CPMP/QWP/2934/99 [Electronic resource] / EMEA. – 2001. – Mode of access:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003475.pdf. – Date of access: 26.07.2012.

5. Lowe, R. Storage, stability and in-use shelf-life guidelines for non-sterile medicines / R. Lowe // QAS of specialist Pharmacy services [Electronic resource] / NHS of UK. – 2001. – Mode of access: http://www.nhs.uk/assets/docs/qa/storage_stability_in_use_shelf_lives_of_non_sterile_medicines.pdf. – Date of access: 26.07.2012.

6. In-use stability testing: what data are required and when? / S. Sutton [et al.] // The regulatory affairs journal [Electronic resource]. – 10.1998. – Mode of access: http://www.microbiol.org/wp-content/uploads/2010/07/sutton_reg_affairs.j.1998.pdf. – Date of access: 26.07.2012.

7. A comparative real time study of stability of cream and ointment formulations of clobetasol propionate in drugstores of Bangladesh / A. Kumar Paul [et al.] // Advances in Natural and Applied Sciences. – 2010. – Vol. 4, № 2. – P. 198–204.

8. Vipul, A. Stability testing of active pharmaceutical ingredient [API] / A. Vipul // J. of Pharmaceutical and Scientific Innovation. – 2012. – Vol.1, № 2. – P. 18–23.

9. Современные отечественные лекарственные средства для этиотропной терапии герпесвирусной инфекции. Сообщение 1. Ацикловир и бутаминофен / Т.В. Трухачева [и др.] // Вестник фармации. – 2007. – №1 (35). – С. 53 – 66.

10. Тубы алюминиевые = Туби алюмінієві. Технические условия: ТУ У 28.7-25463020-006-2003. – Введ. – 04.04.2003. – Харьков: СП ООО «Тубный завод», 2003. – 22 с.

11. Тубы алюминиевые для медицинских мазей. Технические условия: ТУ 9467-004-328007885-2008. – Введ. – 25.11.2008. – Ленингр. обл: ЗАО «Тубекс», 2008. – 17 с.

12. Тубы алюминиевые для косметической, медицинской и пищевой промышленности. Технические условия: ТУ 1417-006-43549475-2001. – Введ. – 17.01.2002.

– Новомосковск: ООО «ОВК Новомосковск», 2001. – 24 с.

13. Состав и технология получения комбинированных мазей противогерпетического действия / Л.В. Дьячкова [и др.] // Вестник фармации. – 2012. – №1 (55). – С. 35-44.

14. Разработка и валидация методик количественного определения ацикловира и бутаминофена в комбинированной противогерпетической мази Актовир® / Л.В. Дьячкова [и др.] // Вестник фармации. – 2012. – №2 (56). – С. 22-30.

15. Лекарственные средства РУП

«Белмедпрепараты»: Справочник / С.В. Шляхтин [и др.]; под ред. Т.В. Трухачевой. – 5-ое изд. – Минск, 2011. – С. 40 – 41.

Адрес для корреспонденции:

220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел. (017)2203927, факс (017)2203142,
e-mail: gls_bmp@mail.ru
Дьячкова Л.В.

Поступила 07.09.2012 г.