

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВО САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**Фармацевтический факультет
Кафедра технологии лекарственных форм
Кафедра фармацевтической химии**

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И СРОКОВ ГОДНОСТИ СПИРТСОДЕРЖАЩИХ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

ЛЕВИНА Т.С., СТУД. 5 КУРСА ФФ, 323 ГРУППА

РУКОВОДИТЕЛИ: ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ ТЛФ, Д. ФАРМ. Н.

И.Е. СМЕХОВА,

ДОЦЕНТ КАФЕДРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, К. ФАРМ. Н.

Н. А. КРИШТАНОВА

Санкт-Петербург

Актуальность

За последние годы в России экстенпоральная рецептура резко сократилась.

Снизилось и количество производственных аптек. В то же время следует учесть, что одним из преимуществ препаратов, изготовленных в аптеке, является учёт индивидуальных особенностей пациента.

При изготовлении лекарственных препаратов учитывают особенности всасываемости лекарственных веществ, наличие аллергических реакций, объем уже принимаемых лекарственных средств, также адекватность дозировки, относительно массы тела.

Производственные аптеки – необходимое звено системы лекарственного обеспечения, поскольку позволяют удовлетворить потребности здравоохранения в лекарственных формах, не имеющих промышленных аналогов, обеспечить индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций (ФС), а также изготовить лекарственные формы без консервантов и других неиндифферентных добавок.

Актуальность

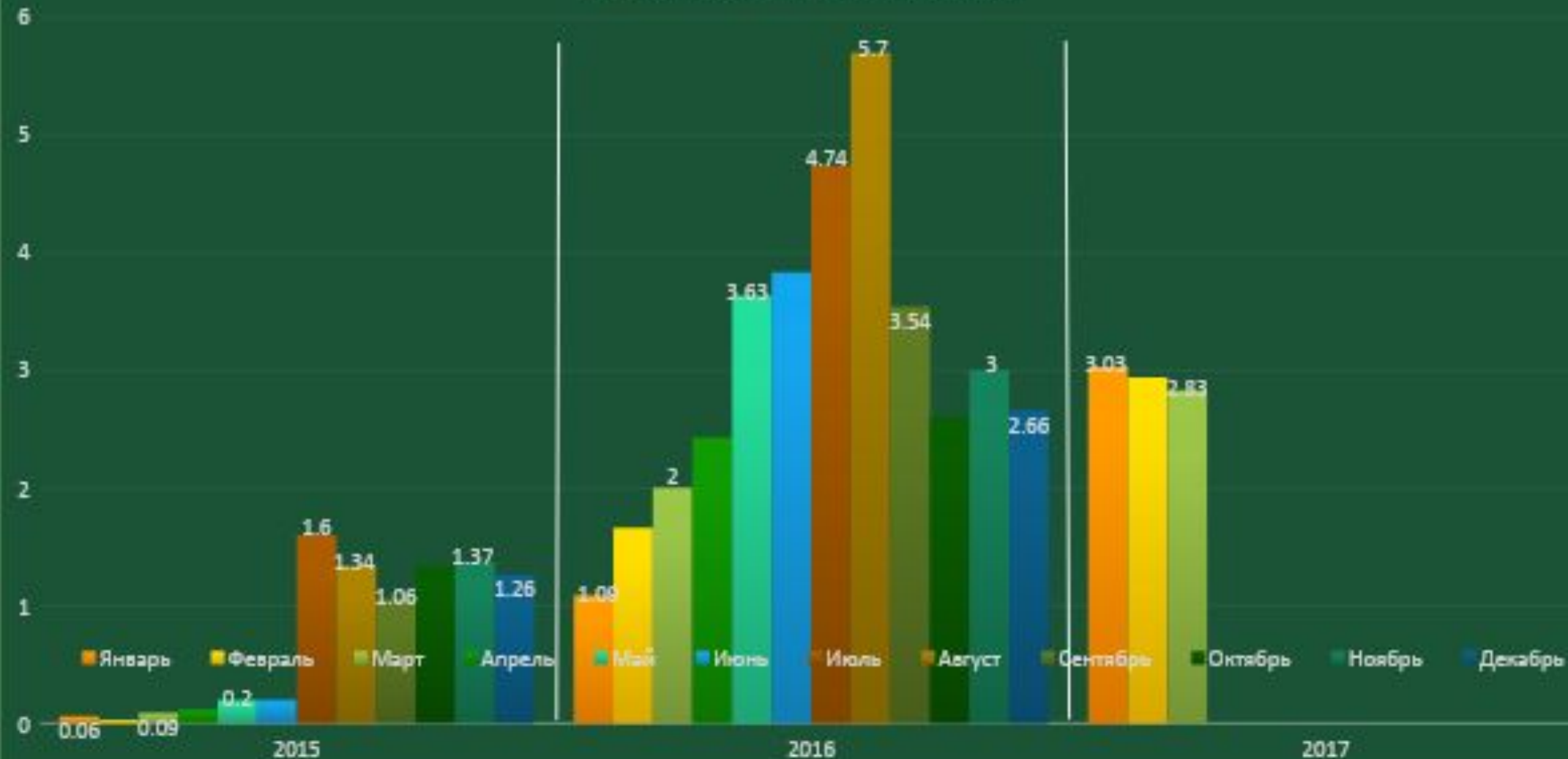
Жидкие лекарственные формы для внутреннего и наружного применения составляют около 60% от всей экстермпоральной рецептуры аптеки, для наружного применения – 35% .

Но, к сожалению, экстермпоральные лекарственные препараты имеют сравнительно небольшие сроки годности, что связано с химической и микробиологической нестабильностью.

В соответствии с приказом МЗ РФ № 751н от 26 октября 2015 года ЖЛФ для наружного применения, изготовленные в аптеке в виде растворов должны иметь срок годности – 10 суток, в виде суспензии – 3 суток. Однако для аптек в процессе реализации такие сроки являются недостаточными.

Поэтому актуально повышение стабильности и увеличение срока годности, в частности, спиртосодержащих жидких лекарственных форм аптечного изготовления.

Доля экстемпоральных ЛФ (лосьоны для кожи) в объёме ЖЛФ для наружного применения.



Цель и задачи

Целью настоящей работы явилось изучение возможности увеличения сроков годности некоторых спиртосодержащих жидких лекарственных форм аптечного изготовления. Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Изучить литературу, посвящённую методам анализа жидких лекарственных форм аптечного изготовления, способам увеличения сроков годности лекарственных препаратов, стабильности спиртосодержащих лекарственных форм;
2. Рассмотреть влияние различных технологических приемов на стабильность в процессе хранения;
3. Изучить влияние условий хранения;
4. Оценить влияние условий упаковки и укупорки;
5. Применить разные растворители для оценки влияния на стабильность и микробиологическую чистоту исследуемых лекарственных препаратов.

Объекты исследования

- хлорамфеникол (левомицетин)
- салициловая кислота
- резорцин
- раствор кислоты борной спиртовой 3%
- глицерин
- камфорный спирт
- настойка календулы
- вода очищенная была приготовлена в соответствии с Государственной Фармакопеей XIII (ФС.2.2.0020.15)

Изучаемые спиртосодержащие ЖЛФ для наружного применения

№ прописи	1	2	3
Состав	Хлорамфеникола (Левомецетина) 1,0 Кислоты салициловой 0,2 Резорцина 1,2 Раствора кислоты борной 3% спиртового 80 мл	Хлорамфеникола (Левомецетина) 2,5 Кислоты салициловой 0,75 Резорцина 0,75 Настойки календулы 10 мл Спирта камфорного 2,5 мл Раствора кислоты борной 3% спиртового 35 мл Воды очищенной 15 мл	Хлорамфеникола (Левомецетина) 2,5 Кислоты салициловой 0,75 Серы 3,0 Глицерина 5,0 Раствора кислоты борной 3% спиртового 50 мл Воды очищенной 50 мл

Оценка качества

Качество всех изготовленных форм оценивали сразу после изготовления, а также через 10, 20 и 30 суток хранения по следующим показателям: описание, pH, подлинность, количественное содержание действующих веществ, микробиологическая чистота.

В связи с тем, что на стабильность исследуемых ЖЛФ могут оказывать влияние условия изготовления, а также условия окружающей среды (воздействие температуры, света и др.), нами было изучено воздействие следующих факторов: изготовление в асептических условиях, хранение в прохладном месте при температуре 8-15°C, герметичные условия упаковки и укупорки, применение разных растворителей

Различные условия для оценки влияния на качество ЖЛФ в процессе хранения

№ прописи, условное обозначение	Условия изготовления	Условия хранения	Условия укупорки	Растворитель
1 (А)	Асептические	Комнатная температура	Резиновая пробка под обкатку	-
1 (Б)	Не асептические	Комнатная температура	Резиновая пробка под обкатку	-
1 (В)	Асептические	Комнатная температура	Навинчивающаяся пластмассовая пробка с прокладкой	-
2 (Г)	Асептические	Комнатная температура	Резиновая пробка под обкатку	Вода очищенная
2 (Д)	Асептические	Комнатная температура	Резиновая пробка под обкатку	Вода очищенная стерильная
3 (Е)	Асептические	Комнатная температура	Резиновая пробка под обкатку	Вода очищенная
3 (Ж)	Асептические	Температура 8-15° С	Резиновая пробка под обкатку	Вода очищенная

Результаты для свежеприготовленных ЖЛФ

	Пропись 1	Пропись 2	Пропись 3
Описание	прозрачная жидкость с характерным спиртовым запахом	желтоватая жидкость с характерным спиртовым запахом	суспензия при отстаивании разделяющаяся на 2 слоя: верхний – слегка желтоватая прозрачная жидкость, нижний - осадок жёлтого цвета, легко разбивающийся при встряхивании
pH	2,53±0,02	2,14±0,02	1,81±0,01

Из-за кислого водородного показателя данные жидкие лекарственные формы не применяют в профилактических целях, а только в лечебных!

Результаты для свежеприготовленных ЖЛФ

Качественный анализ - с помощью цветных реакций подтверждено наличие компонентов в свежеприготовленных спиртосодержащих ЖЛФ

Были подобраны методики для количественного определения компонентов в изучаемых прописях.

Содержание левомицетина в свежеприготовленных ЖЛФ определяли методом нитритометрии после предварительной отгонки спирта во всех прописях;

кислоты салициловой и резорцина - методом броматометрии в прописях 1 и 2;

кислоты салициловой и кислоты борной - методом алкалиметрии во всех прописях (1 ступень-кислота салициловая, 2 ступень-кислота борная).

Результаты для свежеприготовленных ЖЛФ, количественное определение

Компонент прописи	Пропись 1, содержание, г; допустимый интервал с НДО	Пропись 2, содержание, г; допустимый интервал с НДО	Пропись 3, содержание, г; допустимый интервал с НДО
Левомецетин	1,02; [0,94-1,06]	2,52; [2,40; 2,60]	2,49; [2,40; 2,60]
Кислота салициловая	0,20; [0,18-0,22]	0,78; [0,70;0,80]	2,08; [1,90; 2,10]
Резорцин	1,19; [1,14-1,26]	0,77; [0,70;0,80]	-
Кислота борная	2,45; [2,30-2,50]	1,05; [1,00;1,10]	1,50; [1,42;1,58]

Было установлено, что в свежеприготовленных ЛФ все значения количественного содержания компонентов прописей соответствовали требованиям, отклонение укладывалось в норму.

Микробиологическая чистота

Растворы, применяемые наружно по ГФ XIII относятся к категории 2.

К ним предъявляются следующие требования:

- общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) – не более 10^2 КОЕ в 1 мл препарата, метод-двухслойный.
- отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* в 1 мл препарата
- отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 мл препарата.



Результаты для свежеприготовленных ЖЛФ, микробиологическая чистота

Про- пись	Аэробные бактерии (среда №1)	Грибы (среда №2)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> (среда №8)	КОЕ аэробных бактерий, в 1 мл	КОЕ грибов, в 1 мл	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococ- cus aureus</i>
1 А	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
1 Б	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
1 В	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
2 Г	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
2 Д	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
3 Е	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие
3 Ж	0	0	Среды чистые, прозрачные	0, менее 10^2 КОЕ	0, менее 10^2 КОЕ	Отсутствие	Отсутствие

Результаты для ЖЛФ в процессе хранения

	Пропись 1	Пропись 2	Пропись 3
Описание	прозрачная жидкость с характерным спиртовым запахом	желтоватая жидкость с характерным спиртовым запахом	суспензия при отстаивании разделяющаяся на 2 слоя: верхний – слегка желтоватая прозрачная жидкость, нижний - осадок жёлтого цвета, легко разбивающийся при встряхивании
pH	2,53±0,02	2,11±0,02	1,83±0,01

В процессе хранения ЖЛФ было установлено, что внешний вид ЖЛФ как растворов, так и суспензии не поменялся.

Водородный показатель исследуемых прописей в процессе хранения 30 суток изменился незначительно.

Качественный анализ – с помощью цветных реакций подтверждено наличие компонентов в спиртосодержащих ЖЛФ.

Результаты для ЖЛФ в процессе хранения, количественное определение

Пропись 1	Через 10 суток А/Б/В	Через 20 суток А/Б/В	Через 30 суток А/Б/В
Левомецетин 1,0 [0,94-1,06]	0,98/0,98/0,97	0,95/0,94/0,94	0,88/0,87/0,88
Кислота салициловая 0,2 [0,18-0,22]	0,19/0,19/0,19	0,19/0,19/0,18	0,17/0,16/0,16
Резорцин 1,2 [1,14-1,26]	1,18/1,17/1,17	1,17/1,17/1,17	1,13/1,11/1,12
Кислота борная 1,05; [1,00;1,10]	1,05/1,05/1,05	1,04/1,04/1,04	1,03/1,02/1,03

Результаты для ЖЛФ в процессе хранения, количественное определение

Пропись 2	Через 10 суток Г/Д	Через 20 суток Г/Д	Через 30 суток Г/Д
Левомецетин 2,5 [2,40; 2,60]	2,48/2,49	2,42/2,42	2,37/2,37
Кислота салициловая 0,75 [0,70;0,80]	0,75/0,75	0,70/0,71	0,67/0,68
Резорцин 0,75 [0,70;0,80]	0,76/0,77	0,75/0,75	0,74/0,74
Кислота борная 2,4 [2,30;2,40]	2,44/2,43	2,44/2,43	2,43/2,41

Результаты для ЖЛФ в процессе хранения, количественное определение

Пропись 3	Через 10 суток Е/Ж	Через 20 суток Е/Ж	Через 30 суток Е/Ж
Левомецетин 2,5 [2,40; 2,60]	2,46/2,46	2,35/2,41	2,30/2,31
Кислота салициловая 2,0[1,90; 2,10]	2,02/2,03	1,94/1,95	1,87/1,87
Кислота борная 1,5 [1,42-1,58]	1,48/1,48	1,47/1,47	1,46/1,46

Результаты для ЖЛФ в процессе хранения, микробиологическая чистота через 10/20/30 суток

Про-пись	Аэробные бактерии (среда №1)	Грибы (среда №2)	Pseudomonas aeruginosa и Staphylococcus aureus (среда №8)	КОЕ аэробных бактерий, в 1 мл	КОЕ грибов, в 1 мл	Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus aureus
1 А	0/0/0	0/0/0	Среды чистые, прозрачные везде	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	Отсутствие везде	Отсутствие везде
1 Б	0/0/0	0/0/1	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/5, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -
1 В	0/0/0	0/0/0	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -
2 Г	0/0/0	0/0/1	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/5, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -
2 Д	0/0/0	0/0/0	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -
3 Е	0/0/0	0/0/0	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -
3 Ж	0/0/0	0/0/0	- - -	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	0/0/0, менее 10 ² КОЕ	- - -	- - -

Выводы

1. Была изучена литература, посвящённая методам анализа жидких лекарственных форм аптечного изготовления, способам увеличения сроков годности лекарственных препаратов, стабильности спиртосодержащих лекарственных форм.
2. Были подобраны различные условия для оценки влияния на количественное содержание компонентов и микробиологическую чистоту в процессе хранения.
3. Было установлено, что изготовление в асептических и не асептических условиях, укупорка разными вариантами и применение различных растворителей не оказывают значительного влияния на качество спиртосодержащих ЖЛФ, как по количественному содержанию компонентов, так и по микробиологическим показателям. Только хранение суспензии по прописи 3 в прохладном месте, в отличие от комнатной температуры, показало, что на 20 суток количественное содержание соответствовало требованиям.

Таким образом, исследуемые прописи 1 и 2 можно хранить 20 суток, пропись 3 – 10 суток при комнатной температуре и 20 суток в прохладном месте.

Спасибо за внимание!

