

УДК 615.07.276

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО СПРЕЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

Сушинская О.А., Голяк Н.С.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Проведены долгосрочные исследования стабильности комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни горькой 1 : 1. Испытания проводили на трех опытно-промышленных сериях спрея, хранившихся в климатической камере Memmert HPP110 есо при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 %. Комплексную оценку стабильности проводили по основным показателям качества «Описание», «рН», «Относительная плотность», «Вязкость», «Подлинность», «Количественное определение», «Выход содержимого упаковки», «Микробиологическая чистота». По результатам испытаний все показатели оставались в пределах установленных норм, что свидетельствует о стабильности состава. Установленный срок годности для комбинированного спрея составляет два года.

Ключевые слова: спрей; противовоспалительное действие; жидкий экстракт; полынь горькая; ибупрофен; стабильность; срок годности.

Введение

Одним из важных вопросов в фармацевтической разработке лекарственных препаратов (ЛП) является их способность сохранять физико-химические свойства, а также индифферентность к упаковке при длительном хранении и использовании. Стабильность ЛП – критически важный параметр, определяющий не только их качество, но и безопасность, терапевтическую эффективность. Согласно требованиям современных регуляторных органов (таких как ICH, FDA, EMA), каждый ЛП должен пройти комплексные исследования стабильности, подтверждающие его соответствие установленным нормам в течение заявленного срока годности [1]. Особую сложность представляет разработка комбинированных лекарственных средств, содержащих несколько действующих веществ. В таких препаратах возможно взаимодействие компонентов между собой, а также с материалами первичной упаковки, что может привести к изменению химического состава, снижению активности, повышению токсичности. Кроме того, на стабильность ЛП влияют внешние факторы: температура, влажность и свет. Актуальность подобных исследований возрастает при разработке лекарственных форм в виде спреев, поскольку стабильность состава может влиять на работу дозирующего устройства, однородность распыления и сохранение дисперсных характеристик. Полученные в ходе испытаний данные позволяют не только обосновать срок

годности препарата, но и оптимизировать его состав, технологию производства и упаковку, обеспечивая соответствие требованиям нормативной документации.

Целью данной работы являлось изучение стабильности комбинированного спрея противовоспалительного действия в долгосрочных испытаниях и установление сроков его годности.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся комбинированный спрей для наружного применения противовоспалительного действия. В качестве действующих веществ в состав спрея входит ибупрофен и жидкий экстракт полыни горькой 1 : 1 (экстрагент – 70 % этанола (об/об)). В качестве растворителя для субстанции ибупрофена использован этанол 96 % (ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», Марка «Экстра М», ТУ ВУ 700068910.014-2005). В состав спрея входит сорастворитель макрогол 400 (PanReac Applichem, Германия), пленкообразователь поливинилпироллидон (Plasdone™ K-29/32, Ashland, США) и вода очищенная.

Опытно-промышленные серии получены на фармацевтическом предприятии ООО «ФортиваМед» в январе 2023 г. В качестве первичной упаковки использовали флаконы полимерные (HDPE) на 60 мл и распылительные насадки (100 мкл) NM#DI18 (Shenzhen Bona Pharma Technology Co., Ltd., Китай). Все серии комбинированного спрея (30 флаконов каждой серии) заложены на долгосрочные ис-



Рис. 1. Климатическая камера и вид первичной упаковки спрея

питания стабильности в климатическую камеру Memmert HPP110 есо (Memmert, Германия) при температуре 25 ± 2 °C и относительной влажности 60 ± 5 % [2]. Климатическая камера и общий вид первичной упаковки комбинированного спрея для проведения испытаний на стабильность представлены на рис. 1.

Срок наблюдения за сериями составил два года. В течении первого года исследования показатели качества контролировали сразу после производства и через три месяца хранения, в течении второго года – через 6 месяцев хранения.

По показателю «Описание» серии контролировали визуально. Физико-химические показатели оценивали в соответствии с фармакопейными методиками Государственной Фармакопеи Республики Беларусь (ГФ Республики Беларусь). Определение относительной плотности серий комбинированного спрея проводили согласно статье 2.2.5 ГФ Республики Беларусь «Относительная плотность».

оценивали в соответствии со статьей 5.1.4 «Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций» [3].

Идентификацию и количественное определение флавоноидов проводили методом спектрофотометрии, ибупрофена – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и количественное определение этанола осуществляли методом газовой хроматографии по предложенным ранее методикам [4–6]. Выход содержимого флакона оценивали согласно статье 2.1.9.18 «Определение выхода содержимого упаковки для недозированных аэрозолей, пен и спреев» Фармакопеи ЕАЭС [7].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлены результаты испытаний стабильности комбинированного спрея по показателю «Описание».

Таблица 1 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Описание».

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
Описание	1	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+

Определение pH производили в соответствии с общей статьей 2.2.3 «Потенциометрическое определение pH». Динамическую вязкость спрея определяли согласно статье 2.2.8 «Вязкость». Микробиологическая стабильность

Комбинированный спрей представляет собой прозрачный раствор зеленовато-коричневого цвета со специфическим запахом, обусловленный наличием в составе жидкого экстракта полыни горькой. В течении двух лет

исследования изменений во внешнем виде состава трех испытуемых серий не наблюдали.

Показатели pH комбинированного спрея также оставались в пределах предложенной нормы (от 5,0 до 5,5) согласно проекту спецификации. Значения pH в течении двух лет находились в средних пределах от 5,16 до 5,19. Результаты оценки стабильности спрея по показателю «pH» представлены в табл. 2.

Результаты идентификации основных действующих веществ комбинированного спрея представлены в табл. 4.

Для идентификации и количественного определения флавоноидов в спрее предложен метод спектрофотометрии с использованием в качестве реактива 3 % спиртового раствора алюминия хлорида (м/об). В результате реакции комплексообразования флавоноидов

Таблица 2 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «pH»

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
pH	1	5,18±0,01	5,17±0,02	5,18±0,02	5,16±0,01	5,16±0,02	5,16±0,01	5,16±0,01
	2	5,19±0,01	5,17±0,01	5,19±0,02	5,17±0,01	5,17±0,02	5,17±0,01	5,17±0,02
	3	5,18±0,01	5,19±0,01	5,19±0,01	5,17±0,01	5,18±0,02	5,18±0,01	5,17±0,01

Оценка стабильности по показателям «Относительная плотность и «Вязкость» представлена в табл. 3.

с реактивом происходит батохромный сдвиг, что приводит к смещению полосы поглощения в длинноволновую область спектра. На основа-

Таблица 3 – Результаты оценки стабильности спрея по показателям относительной плотности и динамической вязкости

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
Относительная плотность	1	0,940±0,001	0,942±0,001	0,939±0,002	0,941±0,002	0,941±0,001	0,942±0,001	0,940±0,002
	2	0,938±0,002	0,940±0,001	0,941±0,001	0,939±0,002	0,940±0,002	0,937±0,001	0,939±0,002
	3	0,940±0,002	0,943±0,002	0,941±0,002	0,940±0,001	0,939±0,001	0,940±0,001	0,942±0,001
Динамическая вязкость, мПа×с	1	8,228±0,052	8,231±0,047	8,226±0,042	8,225±0,038	8,230±0,045	8,228±0,039	8,226±0,048
	2	8,230±0,048	8,232±0,045	8,230±0,038	8,232±0,051	8,232±0,035	8,229±0,038	8,230±0,043
	3	8,229±0,051	8,230±0,033	8,229±0,042	8,231±0,048	8,229±0,047	8,227±0,052	8,228±0,041

Как видно из табличных значений, относительная плотность в среднем составила от 0,937 до 0,943 для образцов из всех трех серий, что полностью соответствует установленным нормам от 0,890 до 0,980. Значения динамической вязкости также оставались в пределах норм от 8,060 до 8,400.

нии этого УФ-спектр поглощения испытуемого раствора (спрея) при добавлении алюминия хлорида должен иметь максимумы при длинах волн 405 ± 4 нм и соответствовать таковому для стандартного раствора рутина (рис. 2).

Для идентификации и количественного определения ибупрофена в спрее предложен

Таблица 4 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Подлинность»

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
флавоноиды	1	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+
ибупрофен	1	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+

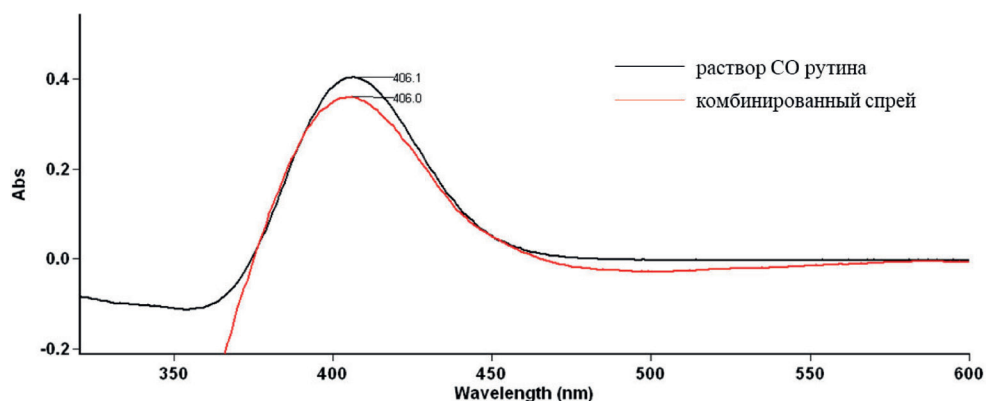
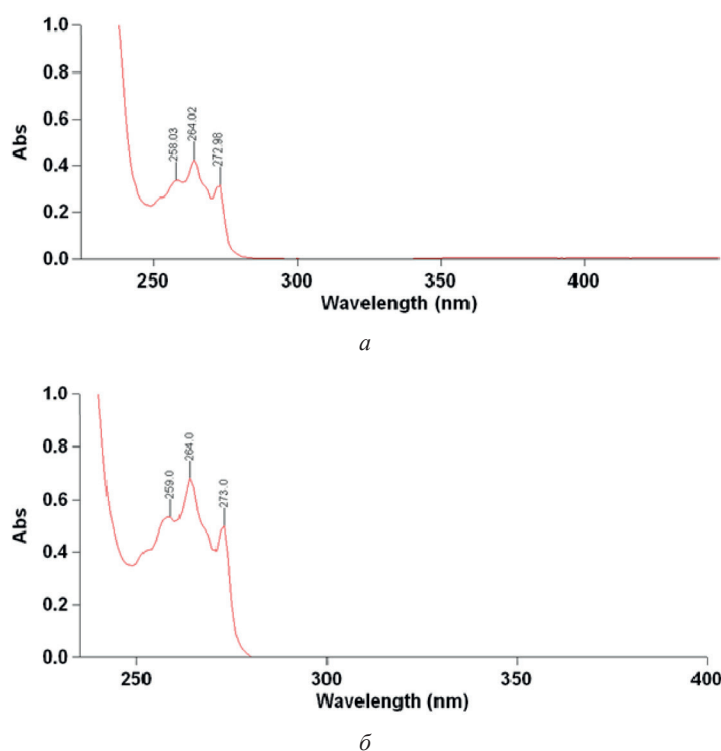


Рис. 2. УФ-спектры при идентификации флавоноидов


Рис. 3. УФ-спектры при идентификации ибупрофена
(а – УФ-спектр комбинированного спрея, б – УФ-спектр раствора сравнения)

метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания основного пика должно соответствовать времени удерживания пика ибупрофена раствора сравнения (рис. 3).

В течении всего срока исследования во всех точках контроля серий подтверждено присутствие флавоноидов и ибупрофена соответственно.

Оценка стабильности спрея по показателю «Количественное определение» представлена в табл. 5.

Количественное содержание флавоноидов (в пересчете на рутин) в трех сериях комбинированного спрея в среднем составило от 0,0148 до 0,0156 %, что соответствует норме не менее 0,010 %, ибупрофена – от 51,18 до 51,85 мг/г, что соответствует требуемому диапазону от 45,0 до 55,0 мг/г.

Для количественного определения этилового спирта предложен метод газовой хроматографии. Установленная норма для содержания этилового спирта составляет не менее 45,0 % (об/об). По результатам оценки ста-

Таблица 5 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Количественное определение»

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
флавоноидов, %	1	0,0152± 0,0002	0,0150± 0,0002	0,0151± 0,0002	0,0150± 0,0002	0,0150± 0,0001	0,0149± 0,0002	0,0148± 0,0001
	2	0,0151± 0,0002	0,0152± 0,0002	0,0150± 0,0001	0,0150± 0,0002	0,0153± 0,0003	0,0152± 0,0002	0,0152± 0,0001
	3	0,0154± 0,0004	0,0155± 0,0002	0,0152± 0,0002	0,0154± 0,0003	0,0156± 0,0002	0,0154± 0,0001	0,0153± 0,0002
ибупрофена, мг/г	1	51,80±0,68	51,85±0,45	51,72±0,54	51,76±0,60	51,78±0,53	51,73±0,58	51,70±0,47
	2	51,67±0,63	51,84±0,36	51,69±0,46	51,66±0,53	51,71±0,38	51,63±0,42	51,61±0,55
	3	51,20±0,57	51,24±0,55	51,18±0,61	51,22±0,62	51,26±0,63	51,28±0,48	51,24±0,42
этилового спирта, %	1	49,9±0,1	49,7±0,1	49,7±0,1	49,7±0,1	49,6±0,1	49,4±0,1	49,2±0,1
	2	49,9±0,1	49,7±0,2	49,6±0,1	49,7±0,2	49,6±0,1	49,2±0,1	49,1±0,2
	3	49,8±0,1	49,6±0,1	49,7±0,1	49,8±0,1	49,5±0,1	49,5±0,2	49,2±0,1

бильности среднее его содержание составило от 49,1 до 49,9 %.

Выход содержимого упаковки для всех трех серий в течении всего срока наблюдения составлял не менее 98,0 %, что полностью соответствует необходимым нормам. Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Выход содержимого упаковки» представлены в табл. 6.

Закключение. По результатам комплексной оценки стабильности трех опытно-промышленных серий комбинированного спрея по основным показателям качества в соответствии с проектом спецификации можно сделать вывод, что разработанный состав, технология получения и первичная упаковка обеспечивают устойчивость всех

Таблица 6 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Выход содержимого упаковки»

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)						
		0	3	6	9	12	18	24
Выход содержимого упаковки, %	1	98,50±0,24	98,61±0,25	98,67±0,18	98,58±0,16	98,55±0,23	98,57±0,17	98,48±0,21
	2	98,55±0,27	98,52±0,31	98,65±0,22	98,61±0,28	98,53±0,24	98,58±0,27	98,42±0,17
	3	98,48±0,23	98,56±0,22	98,48±0,28	98,61±0,16	98,66±0,20	98,54±0,21	98,55±0,28

Для наружных лекарственных форм требования ГФ Республики Беларусь и Фармакопея Евразийского экономического союза предусматривают содержание общего числа аэробов не более 10² КОЕ/мл или КОЕ/г, общего числа грибов не более 10¹ КОЕ/мл или КОЕ/г, отсутствие *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. По результатам испытаний все серии полностью соответствовали фармакопейным требованиям. Результаты оценки микробиологической стабильности представлены в табл. 7.

физико-химических, микробиологических и функциональных характеристик препарата на протяжении установленного срока годности. Исследования подтвердили сохранение однородности, стабильности действующих веществ, соответствие органолептических и потребительских свойств заявленным требованиям. Установленный срок годности комбинированного спрея составляет два года при температуре хранения не выше 25 °С.

Таблица 7 – Результаты оценки стабильности спрея по показателю «Микробиологическая чистота»

Показатель	Серия	Точки контроля (месяцы)	
		0	24
Микробиологическая чистота	1	Общее число аэробов – менее 10 ² КОЕ Общее число грибов – менее 10 ¹ КОЕ <i>Staphylococcus aureus</i> – отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – отсутствие	Общее число аэробов – менее 10 ² КОЕ Общее число грибов – менее 10 ¹ КОЕ <i>Staphylococcus aureus</i> – отсутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> – отсутствие
	2		
	3		

Список цитируемых источников

1. Прокопов, И.А. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой / И.А. Прокопов и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2014. – № 4 (9). – С. 198–202.
2. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» (в ред. решения Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2020 № 86) [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800137>. – Дата доступа: 01.06.2025.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т.: введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно : Победа, 2012. – 1220 с.
4. Сушинская, О.А. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в комбинированном спрее / О.А. Сушинская, Н.С. Голяк // Вестник фармации. – 2024. – № 4 (106). – С. 37–43.
5. Сушинская, О. А. Количественное определение этанола в комбинированном спрее методом газовой хроматографии / О.А. Сушинская, Е.В. Феськова, Н.С. Голяк // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : рецензир. ежегод. сб. науч. тр. : в 2 т. / М-во здравоохр. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск : БГМУ, 2024. – Вып. 14. – Т. 2. – С. 155–161.
6. Сушинская, О.А. Валидация методики количественного определения ибупрофена в спрее для наружного применения / О.А. Сушинская, Н.С. Голяк // Вестник БГМУ. – 2023. – Том 22, № 4. – С. 88–96. – DOI 10.22263/2312-4156.2023.4.88
7. Фармакопея Евразийского экономического союза. – Москва : Евразийская эконом. комис. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

STABILITY STUDY AND DETERMINATION OF SHELF LIFE
OF A COMBINED ANTI-INFLAMMATORY SPRAY

Sushinskaya O.A., Golyak N.S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Long-term stability studies of a combined spray containing ibuprofen and liquid extract of wormwood 1:1 were carried out. Tests were carried out on 3 pilot batches of spray in primary factory packaging in a Memmert HPP110 eco climate chamber at a temperature of 25 ± 2 °C with a relative humidity of 60 ± 5 %. A comprehensive stability assessment was carried out according to the main quality parameters «Description», «pH», «Relative density», «Viscosity», «Identification», «Quantification», «Yield of package contents», «Microbiological purity». According to the test results, all the parameters studied remained within the established norms, which indicates the stability of the developed composition. The established shelf life for the combined spray is 2 years.

Keywords: spray; anti-inflammatory effect; liquid extract; wormwood; ibuprofen; stability; shelf life.