

УДК 615.214.22:615.453.014.47

**ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ  
МИКРОЧАСТИЦ АЛПРАЗОЛАМА НА ОСНОВЕ  
ПОЛИ-D,L-ЛАКТИД-КО-ГЛИКОЛИДА**

*А.И. Медвецкий, Л.И. Щербакова, В.А. Компанцев, Л.П. Гокжаева, Т.М. Васина*

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ  
Минздрава России, г. Пятигорск

E-mail: santip87@yandex.ru

Изучена стабильность микрочастиц алпразолама в естественных условиях и методом «ускоренного старения». Установлено, что микрочастицы алпразолама в течение исследования не подвергались деструкции и изменению по внешнему виду.

Определение сроков годности микрочастиц алпразолама рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом. Срок годности микрочастиц составил 2 года.

**Ключевые слова:** алпразолам, микрочастицы, поли-D,L-лактид-ко-гликолид, тревожные расстройства

**STUDY OF STABILITY AND EXPIRATION DATE ESTABLISHMENT OF  
MICROPARTICLES OF ALPRAZOLAM ON THE BASIS OF  
POLY-D,L-LACTIDE-CO-GLYCOLIDE**

*A.I. Medvetskiy, L.I. Scherbakova, V.A. Kompantsev, L.P. Gokghayeva, T.M. Vasina*

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-a branch of Volgograd State Medical  
University, Pyatigorsk

E-mail: santip87@yandex.ru

Stability of microparticles of alprazolam in natural conditions was studied by the method of "accelerated aging". It was established that microparticles of alprazolam were not exposed to disruption and their appearance was not altered during the research.

Expiration dates of alprazolam microparticles determination was calculated using the formula of J.H. van't Hoff. The expiration date made 2 years.

**Keywords:** alprazolam, microparticles, poly-D,L-lactide-co-glycolide, anxiety disorders

Одним из важнейших научно-практических аспектов современной медицины является лечение больных, страдающих различными тревожными расстройствами, рост которых в последнее время прогрессирует [1, 3]. Для лечения различных видов тревожных расстройств необходима длительная и дорогостоящая терапия анксиолитическими препаратами [2]. Одним из таких препаратов является алпразолам, который существенно отличается от «классических» анксиолитиков бензодиазепинового ряда по химическому строению и по клинико-фармакологическим свойствам. Однако длительный курс приема (от 6 месяцев до одного года) таблетированной формы алпразолама способен вызывать выраженные побочные эффекты и способствовать риску развития лекарственной зависимости и синдрома отмены [6]. Уменьшить или устранить побочные эффекты алпразолама, при сохранении основного анксиолитического эффекта, представляется

возможным при изменении способа его доставки с использованием полимерных носителей.

В последние годы для направленной транспортной доставки лекарственных веществ используется способ сорбирования и включения лекарственных веществ в микро- и наночастицы, представляющие собой коллоидные системы, состоящие из полимерного матрикса [5, 7]. Поэтому создание микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида позволит повысить эффективность лечения больных с различными видами тревожных состояний.

Целью настоящего исследования явилось изучение стабильности и установление сроков годности разработанных микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида.

Одним из важнейших показателей качества лекарственных препаратов является их стабильность. В связи с этим нами были проведены исследования по установлению стабильности и сроков годности микрочастиц алпразолама на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида, в течение которых полностью сохраняются их нормы качества.

Определение стабильности микрочастиц алпразолама проводили на 6 сериях, хранившихся в естественных условиях при температуре  $20 \pm 2$  °С, и 6 сериях, хранившихся при температуре  $40 \pm 2$  °С, в соответствии с требованиями Временной инструкции по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре ОФС 42-0075-07 и ГФ XII вып.1, с. 488. [4].

Контроль качества исследуемых образцов проводили по следующим показателям: 1) описание, 2) средний размер частиц, 3) посторонние примеси, 4) количественное содержание алпразолама – через равные промежутки времени.

Количественную оценку микрочастиц алпразолама проводили по разработанной ранее спектрофотометрической методике. Для количественного определения степени включения алпразолама в микрочастицах их освобождают от невключившегося вещества, после чего разрушают для высвобождения иммобилизованного в них лекарственного вещества. Оптическую плотность полученного раствора измеряли на спектрофотометре СФ-103 при длине волны 224 нм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную.

Известно, что в течение длительного хранения алпразолам может подвергаться деструкции на 5-хлор-[5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-ил] бензофенон и 1-метил-6-фенил-4Н-S-триазоло[4,3-а]-1,4-бензодиазепинон, что является одним из основных посторонних примесей в таблетированной форме алпразолама [6, 8]. Определение продуктов деструкции алпразолама проводили с помощью ранее разработанного спектрофотометрического метода. В качестве аналитической длины волны использована длина, равная 210 нм, которая описана в литературе для данных продуктов деструкции алпразолама [8].

Результаты эксперимента представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Зависимость значений показателей качества от срока хранения микрочастиц алпразолама при температуре 20 °С

№ серии	Срок хранения, дни	Описание	Средний размер частиц, нм	Посторонние примеси	Количественное содержание включенного алпразолама, %	Количественное содержание свободного алпразолама, %
1	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,04	11,94
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,91	12,08
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,83	12,15
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,68	12,22
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,63	12,35
2	----	соответствует	351	не более 0,5%	86,80	12,53
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,79	12,53
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,51	12,60
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,43	12,69
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,18	12,97
3	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,01	12,04
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,85	12,12
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,70	12,30
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,69	12,32
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,39
4	----	соответствует	351	не более 0,5%	86,89	12,15
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,61	12,41
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,57	12,45
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,30	12,72
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,04	12,98
5	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,01	11,99
	6	соответствует	351	не более 0,5%	86,92	12,11
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,86	12,19
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,70	12,47
	24	соответствует	352	не более 0,5%	85,66	15,55
6	----	соответствует	351	не более 0,5%	87,08	12,00
	6	соответствует	351	не более 0,5%	87,00	12,05
	12	соответствует	351	не более 0,5%	86,87	12,29
	18	соответствует	351	не более 0,5%	86,53	12,57
	24	соответствует	352	не более 0,5%	86,01	13,05

Таблица 2 – Зависимость значений показателей качества от срока хранения микрочастиц алпрозолама при температуре 40 °С

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Средний размер частиц, нм	Посторонние примеси	Количественное содержание включенного алпрозолама, %	Количественное содержание свободного алпрозолама, %
1	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,11	12,03
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,98	12,06
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,80	12,24
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,68	12,41
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,49	12,60
2	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,10	12,00
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,80	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,60	12,49
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,63
3	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,07	11,99
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,13
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,74	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,42
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,60
4	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,08	11,98
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,10
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,77	12,26
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,45
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,46	12,59
5	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,07	12,01
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,78	12,27
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,52
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,42	12,63
6	1	соответствует	352	не более 0,5%	87,04	11,96
	6	соответствует	352	не более 0,5%	86,94	12,09
	12	соответствует	352	не более 0,5%	86,74	12,28
	18	соответствует	352	не более 0,5%	86,61	12,45
	24	соответствует	351	не более 0,5%	86,47	12,60

Из полученных данных видно, что микрочастицы алпрозолама пролонгированного действия на основе поли-D,L-лактид-ко-гликолида выдерживают хранение как при естественной температуре (20 °С), так и при температуре 40 °С. В течение исследования не наблюдались изменения по внешнему виду и по количеству примесей, то есть, микрочастицы алпрозолама не подвергались деструкции.

Определение сроков годности микрочастиц алпрозолама проводили с учетом данных, отраженных в таблицах 1 и 2 и рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом:

$$C = C_0 \times A^{t_0 - t_{xp}/10}, \quad (1)$$

где  $C$ ,  $C_3$  – соответственно сроки естественного хранения и методом «ускоренного старения», месяц,  
 $t_{xp}$ ,  $t_3$  – температуры при естественном хранении и методом «ускоренного старения»  
 $A$  – температурный коэффициент скорости реакции, равный 2.

Следовательно, срок годности микрочастиц будет равен:

$$C = 10 \times 2^{(30-20/10)} = 20 \text{ месяцев} \sim 2 \text{ года.}$$

Таким образом, изучена стабильность микрочастиц алпразолама и установлен срок годности данных микрочастиц, равный 2 годам.

### Выводы

Изучена стабильность микрочастиц алпразолама в естественных условиях и методом «ускоренного старения». Установлено, что микрочастицы алпразолама в течение исследования не подвергались деструкции и изменению по внешнему виду.

Определение сроков годности микрочастиц алпразолама рассчитывали по формуле, предложенной Вант-Гоффом. Срок годности данных микрочастиц составил 2 года.

### Библиографический список

1. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – №3. – С. 94-96.
2. Балуюва Е.В. Тревожные расстройства у больных терапевтического профиля / Е.В. Балуюва, Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // Терапевт. Арх. – 2007. – Т.79, №6. – С. 85-88.
3. Бурчинский С.Г. Анксиолитики: проблема выбора // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 76.
4. И-42-2-82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре. – М., 1983. – 13с.
5. Климова О.В. Разработка новой наносомальной лекарственной формы ломефлоксацина на основе биodeградируемых полимеров: дис. ... канд. фармац. наук. – М., 2011. – 154с.
6. Медвецкий А.И. Общая характеристика, применение в медицине, методы качественного и количественного анализа алпразолама // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №2. – С.109-113.
7. Полимерные соединения: методы получения и характеристики основных типов транспортных систем на их основе / А.И. Медвецкий [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/109-9322> (дата обращения: 11.06.2013).
8. Nudelman, N.S. Isolation and structural elucidation of degradation products of alprazolam: photostability studies of alprazolam tablets / N.S. Nudelman, C.G. Cabrera // J. Pharm. Sci. – 2002. – №5.-P.1274 – 1286.

\*\*\*

*Медвецкий Александр Игоревич – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры физики и математики Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России.*

---

*Область научных интересов: химические исследования полимеров и микрочастиц, полученных на их основе. E-mail: santip87@yandex.ru*

*Щербакова Лариса Ивановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, биodeградируемые полимеры. E-mail: l.i.sherbakova@pmedpharm.ru*

*Компанцев Владислав Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: разработка лечебных, профилактических средств на основе полифенолов и полисахаридов, биологически активные вещества природного и синтетического происхождения.*

*Гокжаева Лариса Петровна – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, профилактические средств на основе полисахаридов.*

*Васина Татьяна Михайловна – кандидат фармацевтических наук, преподаватель кафедры неорганической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: биологически активные вещества природного и синтетического происхождения, флавоноиды, биodeградируемые полимеры.*

**ПРАВИЛА ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ**

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Фармация и фармакология» – научно-практический рецензируемый журнал, посвященный широкому спектру современных проблем в рассматриваемой области.

В журнале имеются следующие разделы: 1) обзоры, лекции, 2) фармагнозия, ботаника, 3) фармацевтическая технология и биотехнология, 4) фармацевтическая и токсикологическая химия, 5) фармакология и клиническая фармакология, 6) информационные технологии в фармации, 7) управление и экономика фармации, 8) экономика и менеджмент медицины; 9) фармацевтическое образование, 10) краткие сообщения, 11) дискуссии, рецензии, юбилеи, научные школы, история фармации и фармакологии, 12) рекламные материалы.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Фармация и фармакология» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает рецензирование рукописей.

Статьи представляются в редакцию только в электронном виде по адресу [pharmjournal@mail.ru](mailto:pharmjournal@mail.ru) или [pio.pmf@gmail.com](mailto:pio.pmf@gmail.com) в формате \*.doc или \*.docx.

Текст должен быть напечатан черным шрифтом TimesNewRoman (кегель 14), с межстрочным интервалом 1,5 с полями: сверху, снизу – 20 мм, слева – 30 мм, справа – 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Для оригинальной статьи суммарный объем не должен превышать 15 страниц (формат бумаги А4), для краткого сообщения – 4 страницы. Объем и оформление других видов работ (обзор, лекции или иное) согласуются с редакцией заранее.

Рукопись оригинальных статей (и кратких сообщений) должна включать в себя следующие разделы: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) материалы и методы; 6) результаты и их обсуждение; 7) выводы; 8) список литературы. Структура обзорных статей в пунктах 5-7 может быть иной.

Титульный лист оформляется на отдельной странице и включает УДК, название статьи, количество рисунков и таблиц, фамилию, имя, отчество, ученую степень и ученое звание, место работы, e-mail, область научных интересов каждого автора, а также их подписи. Если авторов несколько, то сведения и подписи указываются в порядке очередности, установленной ими самими с обязательным указанием автора для переписки. Титульный лист может быть отправлен в редакцию по электронной почте (фотография или в отсканированном виде).

Резюме точно отражает содержание статьи и включает актуальность, цель исследования, материалы и методы, результаты, выводы. Общий объем не должен превышать 200-250 слов. Обязательно приводится 3-7 ключевых слов.

Во введении отражается актуальность работы, ставится цель исследования или выдвигается гипотеза. В разделе «Материалы и методы» подробно перечисляются методы исследования, в том числе статистические, аппаратура, реактивы, для растительного сырья место и время заготовки.

Результаты представляют в тексте, таблицах или рисунках в логической последовательности, начиная с основных или наиболее важных сведений. Не следует повторять в тексте данные, указанные в таблицах или на рисунках.

Каждая таблица должна иметь номер (арабскими цифрами) и название (без сокращений). В тексте приводится обязательное указание, например, табл. 1. Все графы в таблице должны иметь заголовки, все сокращения – расшифрованы в примечании к таблице.

Рисунки располагаются непосредственно в тексте после первого упоминания. Также они должны быть дополнительно приложены в электронном виде в форматах \*.tif, \*.pcx, \*.bmp, \*.jpeg (\*.xls, \*.xlsx, \*.ppt, \*.pptx для графиков и диаграмм). Рисунок должен включать минимальное число обозначений, все пояснения выносятся в подпись под рисунком.

Для экспериментальных исследований рекомендуется начать обсуждение, кратко суммировав основные данные, затем проанализировать возможные механизмы или толкование этих данных, сравнить и сопоставить результаты других соответствующих исследований, указать ограничения исследования и проанализировать возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях и практике.

Список литературы составляется в алфавитном порядке, на отдельной странице в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка». Когда число авторов превышает 3, используются формулировки «et al.» и «и др.». Ссылки в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [1]). Фамилии иностранных авторов в тексте даются в оригинальной транскрипции.

В материалах, направленных в журнал, должна быть использована система СИ. Все аббревиатуры, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов и сокращенных названий общеизвестных метрических единиц.

Направление в редакцию работ, уже переданных в другие издания или напечатанных в них, не допускается. Рукописи, не принятые к печати, авторам не возвращаются. Рукописи, оформленные с нарушением правил, редакцией не рассматриваются. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

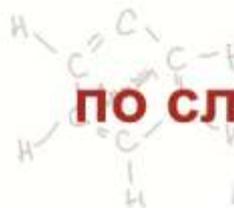


## ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ – ФИЛИАЛ ВОЛГОГРАДСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА

ОСНОВАН В 1943 ГОДУ

Пятигорский медико-фармацевтический институт имеет Лицензию: серия 90Л01, № 0000569, регистрационный № 0527 от 04.02.2013, выданную Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки; Свидетельство о государственной аккредитации: серия 90А01, № 0000496 регистрационный № 0492 от 19.03.2013, выданное Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки  
Система менеджмента вуза сертифицирована Ассоциацией по сертификации «Русский регистр» (Сертификат соответствия системы менеджмента качества №13.1341.026 от 29.11. 2013 г.)

### ОБЪЯВЛЯЕТ НАБОР по следующим специальностям:



Код специальности	Специальность	Квалификация	Срок обучения
<b>СРЕДНЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>			
33.02.01	Фармация	Фармацевт	2 года 10 месяцев
31.02.05	Стоматология ортопедическая	Зубной техник	2 года 10 месяцев
<b>ВЫСШЕЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ</b>			
30.05.01	Медицинская биохимия	Врач-биохимик	6 лет
33.05.01	Фармация	Провизор	5 лет
31.05.03	Стоматология	Врач-стоматолог общей практики	5 лет
38.03.01	Экономика	Академический бакалавр	4 года
38.03.02	Менеджмент	Академический бакалавр	4 года
40.03.01	Юриспруденция	Академический бакалавр	4 года
44.03.03	Логопедия	Академический бакалавр	4 года

Поступай правильно - поступай к нам!  
[www.pmedpharm.ru](http://www.pmedpharm.ru)

Мы работаем для Вас!



21

кафедра

33

доктора наук

161

кандидатов наук

ГЕОГРАФИЯ ВЫПУСКНИКОВ



Россия  
16 стран Азии и Ближнего Востока  
30 стран Африки  
9 стран Латинской Америки

ПМФИ - это:

01	Современные учебные корпуса (3 корпуса)
02	ОБЩЕЖИТИЯ (4 корпуса)
03	Научная библиотека
04	Спортивно-оздоровительный комплекс
05	Высокотехнологичные лаборатории
06	Учебно-производственная аптека
07	Клуб веселых и находчивых
08	Ботанический сад
09	Научные кружки и сообщества
10	Центр дополнительного образования
11	Фотостудия
12	Театральная студия

Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11  
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России  
Телефон: (8793) 32-44-47 Факс: (8793) 32-92-67 Приемная комиссия: (8793) 32-44-74,  
[prk@pmedpharm.ru](mailto:prk@pmedpharm.ru) [www.pmedpharm.ru](http://www.pmedpharm.ru)