

DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-89-95

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА БРОМОКАИНА

Рыжикова В.А.¹, Кузнецова Е.Г.¹, Белов В.Ю.², Саломатина Л.А.¹, Севастьянов В.И.¹

¹ Лаборатория тканевой инженерии и систем доставки отдела биомедицинских технологий и тканевой инженерии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

² Испытательная лаборатория доклинических исследований «БИОМИР» АНО «Институт медикобиологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Цель: исследовать стабильность трансдермальных терапевтических систем (ТТС) бромокаина на основе биосовместимой микроэмульсионной композиции для подтверждения первоначально установленных сроков хранения, а также выявить наиболее приемлемый с точки зрения хранения состав ТТС. **Материалы и методы.** Проведены испытания стабильности методом «ускоренного старения» на образцах ТТС с содержанием бромокаина 50 и 100 мг. Контроль физико-химических свойств ТТС осуществляли в конце 1-го, 2-го, 3-го и 6-го месяцев хранения. На каждом этапе исследования оценивали: внешний вид лекарственной формы (ЛФ), содержание бромокаина в ТТС и высвобождение лекарственного вещества (ЛВ) из препарата. Содержание бромокаина в пробах регистрировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве контроля в каждом методе использовались образцы ТТС на момент выпуска серии. **Результаты.** В отличие от образцов с содержанием бромокаина 50 мг, на 6-м месяце хранения выявлено изменение внешнего вида ТТС со 100 мг анестетика и ухудшение функциональных свойств ЛФ. Количественное содержание ЛВ на всех этапах эксперимента в ТТС с 50 и 100 мг бромокаина соответствует нормативной документации (НД) и находится в пределах $50,0 \pm 5,0$ мг и $100,0 \pm 10,0$ мг соответственно. Профиль высвобождения ТТС с 50 мг бромокаина в процессе хранения сохранился и соответствует значениям НД. Для ТТС со 100 мг бромокаина с 3-го месяца хранения отмечено отклонение профиля высвобождения от стандартов, указанных в НД. **Заключение.** Предварительно установленный нами срок хранения 2 года при $t = 25$ °C для образцов ТТС с 50 мг бромокаина подтвержден. Образцы ТТС, содержащие 100 мг бромокаина, по итогу испытаний признаны нестабильными и непригодными при выбранных условиях хранения.

Ключевые слова: стабильность лекарственных средств, срок годности лекарственного средства, высокоэффективная жидкостная хроматография, трансдермальная терапевтическая система, бромокаин.

DETERMINATION OF THE STABILITY OF A LOCAL ANESTHETIC BROMOKAIN TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

Ryzhikova V.A.¹, Kuznetsova E.G.¹, Belov V.Yu.², Salomatina L.A.¹, Sevastianov V.I.¹

¹ Laboratory of tissue engineering and delivery systems of department of biomedical technologies and tissue engineering, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Testing laboratory of preclinical research «BIOMIR», ANO «Institute of Biomedical Research and Technology», Moscow, Russian Federation

Aim. To study the stability of biocompatible microemulsion composition-based bromokain transdermal therapeutic systems (TTS) in order to confirm the original shelf life and to identify the most appropriate TTS composition for storage. **Materials and methods.** The stability test using accelerated aging method was performed

Для корреспонденции: Рыжикова Варвара Андреевна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. 8 (499) 193-86-62. E-mail: gavrjuchenkova@rambler.ru.

For correspondence: Ryzhikova Varvara Andreevna. Address: 1, Shchukinskaya st., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. 8 (499) 193-86-62. E-mail: gavrjuchenkova@rambler.ru.

on the samples of TTS containing 50 and 100 mg of bromokain. Physicochemical properties of TTS were analyzed at the end of the 1st, 2nd, 3rd, and 6th month of storage. The physical configuration of the dosage form, the content of bromokain in TTS, and drug release were evaluated at each stage of the study. The content of bromokain in the samples was recorded using high performance liquid chromatography (HPLC). As a control for each method, the newly manufactured TTS forms were used. **Results.** Unlike the samples containing 50 mg of bromokain, TTS with 100 mg of the anesthetic demonstrated changes in the physical configuration and deterioration of the functional properties after the 6th month of storage. The quantitative content of the substance in TTS containing 50 and 100 mg of bromokain met the requirements of regulatory documentation (RD) at all phases of the experiment and was within $50,0 \pm 5,0$ mg and $100,0 \pm 10,0$ mg, respectively. The release profile of TTS with 50 mg of bromokain has remained unchanged during storage and complies with the RD. TTS with 100 mg of bromokain after the 3rd month of storage had a deviation from the release profile indicated in the RD. **Conclusion.** The shelf life of 2 years at $t = 25$ °C preset by us for samples of TTS containing 50 mg of bromokain has been confirmed. According to the test results, samples of TTS with the content of bromokain of 100 mg were declared unstable and unfit for storage under the selected storage conditions.

Key words: drug stability, drug shelf life, high performance liquid chromatography, transdermal therapeutic system, bromocain.

ВВЕДЕНИЕ

Испытания стабильности и определение сроков годности являются обязательным пунктом при разработке новых лекарственных препаратов (ЛП). В ходе данных исследований выявляются качественные и количественные изменения состава ЛФ, возникшие под действием внешних факторов (температура, освещение, влажность), на основании чего формируются требования к условиям и срокам хранения [1].

Требования к установлению сроков годности в России изложены в отраслевом стандарте «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» (ОСТ 42-2-72) и в XII издании Государственной фармакопеи РФ («Сроки годности лекарственных средств», ОФС 42-0075-07). Согласно указанным НД, первоначальный срок годности изготовитель определяет сам еще на стадиях разработки. Испытания, как правило, начинаются не менее чем за полгода до передачи образцов на клинические исследования и продолжаются уже после регистрации и начала промышленного производства ЛП для подтверждения либо для корректирования установленных сроков годности. Таким образом, на настоящий момент для определения стабильности и сроков годности отечественные НД рекомендуют лишь долгосрочные испытания при условиях хранения, близких к тем, в которых зарегистрированные ЛП будут храниться впоследствии [2, 3].

В мировой практике для изучения стабильности новых ЛВ используют стресс-тесты, а при разработке ЛП – ускоренные испытания стабильности («ускоренное старение») и долгосрочные испытания (испытания в реальном времени) [1, 4] с учетом условий климатической зоны региона предполагаемого рынка сбыта [4, 5].

В свое время в России также применялся метод «ускоренного старения», описанный еще в Инс-

трукции И-42-2-82 [6], который представляет собой хранение ЛП в более жестких условиях на протяжении менее длительного срока. Сущность метода заключается в том, что повышение температуры на каждые 10 °C увеличивает скорость химической реакции в 2–4 раза (правило Вант-Гоффа). Испытания допускается проводить согласно вышеупомянутой инструкции И-42-2-82 или при $t = 40 \pm 2$ °C и влажности $75 \pm 5\%$ в течение 6 месяцев для подтверждения срока годности 2 года при условии хранения при $t = 25$ °C [7]. «Ускоренное старение» также позволяет сделать вывод об устойчивости препарата при резких кратковременных изменениях условий хранения [1].

Сравнительно недавно нами была разработана трансдермальная терапевтическая система (ТТС) местного анестетика бромокаина на основе биосовместимой микроэмульсионной композиции с различным содержанием бромокаина [8]. Ранее эффективность микроэмульсионных систем доставки была показана нами при создании ТТС инсулина [9] и кофеина [10].

Целью настоящей работы является оценка стабильности ТТС бромокаина в условиях ускоренных испытаний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выступают матричные ТТС местного анестетика бромокаина с содержанием активного вещества 50 и 100 мг [8].

Субстанция бромокаина (анилокаина) с молекулярной массой 335,67 г/моль синтезирована в ГБОУ ВПО ПГФА (г. Пермь, ВФС 42-2946-97), представлена белым порошком кристаллической структуры, обладает горьковатым вкусом и характерным запахом аминов, на языке вызывает ощущение онемения. Депо для ЛВ служит биосовместимая микро-

эмульсионная композиция, которая представляет собой обратную эмульсию типа «вода в масле». Водная фаза, в которой растворялось ЛВ, представлена водой очищенной (ФС 42-2620-97, дистиллятор ДЭ-10 и фильтр «MILLIPORE SIMPAKOR®1») с добавлением натрия хлорида фармацевтического (ФС 42-2572-95, ЛСР-007720/09, Тюменский ХФЗ ОАО). В состав масляной фазы входят α -токоферола ацетат, 10% раствор масляный (PN 001153/01, ОАО «Марбиофарм»), липофильный эмульгатор Nikkol Decaglyn PR-20 (полиглицерил-10-полирицинолеат) (CAS № 29894-35-7, ООО ТПК «Тюше Флора») и активатор чрескожного переноса докузат натрияевая соль (CAS № 577-11-7, MCD Chemicals).

К одному из этапов разработки ТТС бромокаина относится выбор наиболее стабильных вариантов композиций микроэмульсий бромокаина, являющихся промежуточным продуктом и различающихся соотношением вспомогательных веществ. При этом каждый образец микроэмульсии содержал различное количество активатора чрескожного переноса и действующего вещества. Вывод о стабильности полученных систем делали на основании результатов испытаний, проводимых согласно методике ГОСТа 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии» [11]. Таким образом, были выбраны два наиболее термостабильных и коллоидно-устойчивых состава, различающихся содержанием бромокаина.

Композиция микроэмульсии с ЛВ наносилась на нетканый материал прямоугольной формы площадью 10 см² (впитывающий элемент повязки ПАЛВ-01 (ООО «Группа компаний «Пальма», ТУ 9393-005-17168608-2004), расположенный на подложке из эластичного микрогубчатого материала на основе вспененного поливинилхлорида с адгезивом 3М Foam tape 9773 (3М, США). Для закладки на хранение каждая изготовленная форма покрывалась защитным антиадгезивным слоем 3М Scotchpak 1022 Release Liner (3М, США), который перед использованием удаляется. Далее упаковывали ТТС в отдельные саше из многослойного ламината, герметично запаиваемые на роликовом термосварочном аппарате Striking Rotosealer RS 120.

Для проведения испытания «ускоренное старение» были изготовлены три серии ТТС на основе биосовместимой микроэмульсионной композиции с содержанием бромокаина 50 и 100 мг. Для всех этапов измерений брали по 6 образцов из каждой серии ТТС с дозировкой 50 и 100 мг. Для статистической обработки экспериментальных данных использовали программу Microsoft Excel.

Метод «ускоренного старения»

На основании известных свойств бромокаина, микроэмульсионной композиции и готовой формы

нами был предложен первоначальный срок годности разработанных ТТС бромокаина 2 года при хранении в сухом и темном месте при $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

При проведении испытаний стабильности на основании Инструкции И-42-2-82 для определения срока годности нужно руководствоваться следующей формулой:

$$C = K \times C_0,$$

где C – срок годности; C_0 – экспериментальный срок годности; K – коэффициент соответствия, высчитывается по нижеследующей формуле:

$$K = A \frac{T_0 - T_{xp}}{10},$$

где A – температурный коэффициент скорости химической реакции, принятый в И-42-2-82 равным 2; T_0 – температура экспериментального хранения; T_{xp} – температура хранения. В отдельно взятых случаях возможно использование экспериментально определенных значений коэффициента A [6].

Для подтверждения установленного нами срока хранения, составляющего 2 года в сухом и темном месте при $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$, и выявления ТТС с более стабильным составом использовали ускоренные испытания стабильности при $t = 40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и влажности $75 \pm 5\%$. Данные условия создавали и поддерживали с помощью климатической камеры Binder KBF 115 (E5.2), в которую помещали упакованные должным образом формы. Эксперимент длился 6 месяцев с отбором образцов на анализ в конце 1-го, 2-го, 3-го и 6-го месяцев хранения. Анализ проводился по трем показателям: внешний вид лекарственной формы (ЛФ), содержание бромокаина в ТТС и высвобождение лекарственного вещества (ЛВ) из препарата. Контролем были образцы ТТС бромокаина 50 и 100 мг тех же серий на момент выпуска.

Количественное определение бромокаина в ТТС

При исследовании количественного содержания бромокаина в ТТС ($n = 6$ для каждой серии) каждую форму выдерживали в конической колбе с притертой пробкой вместимостью 100 мл на водяной бане при температуре не выше $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в 50 мл дистиллированной воды на протяжении часа. Предварительно накладку из нетканого материала разрезали на части, ножницы обтирали кусочком фильтровальной бумаги, которую вместе с накладкой помещали в ту же колбу. Водное извлечение переносили в мерную колбу вместимостью 500 и 1000 мл (для форм с содержанием бромокаина 50 и 100 мг соответственно), фильтруя через бумажный фильтр. Извлечение повторяли еще 2 раза, объем воды дистиллированной – 20 мл, время выдерживания – 20 мин. Полученные растворы переносили в те же мерные

колбы. Объем раствора в колбах доводили до метки дистиллированной водой. Количественное определение бромакаина в полученных водных извлечениях проводили согласно специальной методике ВЭЖХ, описанной ниже. Для хроматографирования полученные образцы фильтровали с использованием шприцевых фильтров с размером пор 0,45 мкм и разводили в 10 раз.

Высвобождение бромакаина из ТТС

Исследование высвобождения бромакаина из ТТС проводилось на установке Varian VK 7000/7010 (VARIAN, США), на аппарате типа «лопасть над диском» (USP, 724 «Drug Release»). Образцы ТТС, освобожденные от защитного слоя, закрепляли в сетчатых держателях для трансдермальных пластырей фирмы Agilent активной частью (накладкой) вверх и помещали в круглодонные стаканы прибора.

В качестве среды высвобождения использовали дистиллированную воду. Объем среды для каждого образца составлял 1000 мл. Инкубацию образцов проводили при температуре $(37 \pm 0,2)$ °С и перемешивании со скоростью (100 ± 5) об./мин. Отбор проб производили через 30, 60 и 180 мин в количестве 1 мл без замещения. Определение количества бромакаина в полученных водных извлечениях проводили согласно специальной методике ВЭЖХ, описанной ниже. Для хроматографирования образцы фильтровали с использованием шприцевых фильтров с размером пор 0,45 мкм и разводили в 5 раз.

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для определения бромакаина в водных растворах

Определение содержания бромакаина в водных растворах проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием. Работа выполнялась на приборе Agilent 1260 Infinity с насосной системой (модель G1311C) и диодно-матричным детектором (модель G4212B) (Agilent Technologies, США).

Разделение компонентов проб производили на колонке Hypersil BDS-C18 («Элсико», Россия) длиной 150 мм и внутренним диаметром 4,6 мм, зернением 5 мкм. Хроматографическая система также включала в себя заменяемый предколоночный фильтр C18.

Определение бромакаина осуществляли в изократическом режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил хроматографической чистоты («Merck», Германия) и фосфатный буфер 0,05M KH_2PO_4 (рН 3,0) (20:80). В данных условиях время удерживания для бромакаина составляло $4,8 \pm 0,1$ с.

Спектрофотометрическое детектирование проводили при длине волны 254 нм.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для подтверждения предварительно установленных сроков годности исследуемых препаратов необходимым условием является сохранение стабильности на протяжении всего периода испытания. Для контроля устойчивости образцов для проверки на каждом этапе исследования из НД (фармакопейные статьи, фармакопейные статьи предприятий) выбирают значимые показатели, изменение которых наиболее вероятно приводит к утере препаратом его физико-химических свойств и эффективности, и проводят их анализ [4]. Для ТТС бромакаина с содержанием ЛВ 50 и 100 мг нами был разработан проект ФСП, согласно которому оценивались выбранные для оценки параметры.

Внешний вид

Для оценки внешнего вида ТТС бромакаина освобождали форму от внешней упаковки и защитного слоя и визуально оценивали плотность прилегания нетканой наклейки к адгезивному слою, а также состояние адгезивного слоя на предмет попадания на него композиции с ЛВ в процессе хранения. В контрольных образцах ТТС бромакаина с содержанием вещества 50 и 100 мг отмечалось плотное прилегание наклейки и отсутствие следов микроэмульсии с активным веществом на клейком слое. В конце 1-го, 2-го и 3-го месяцев испытания при визуальной оценке исследуемых образцов не было обнаружено никаких отклонений от контрольной группы. При изучении форм в ходе последнего анализа в конце 6-го месяца в группе ТТС с содержанием бромакаина 50 мг также не выявлено никаких осязаемых изменений, а при оценке ТТС с содержанием 100 мг бромакаина установлено отлипание нетканой наклейки от подложки и наличие масляных пятен на адгезиве, что свидетельствует о растекании микроэмульсионной композиции в процессе хранения.

Содержание бромакаина в ТТС

На каждом этапе, указанном в методике, проводился анализ содержания бромакаина в испытуемых образцах. Согласно проекту ФСП, в разрабатываемых ТТС регламентируется допустимое отклонение содержания ЛВ не более $\pm 10\%$. Таким образом, для трансдермальных систем с содержанием бромакаина 50 мг установлены пределы от 0,045 до 0,055 г действующего вещества, а для форм с содержанием субстанции 100 мг – от 0,090 до 0,110 г. Для подтверждения первоначально установленного

срока годности необходимо, чтобы на протяжении всего испытания не было выявлено отклонения содержания бромокаина в ТТС, превышающего нормы, прописанные в проекте ФСП. На рисунке представлены результаты количественного определения бромокаина в ТТС с дозировкой 50 и 100 мг. Приведенные данные являются результатом усреднения по 3 сериям ТТС с каждой дозировкой.

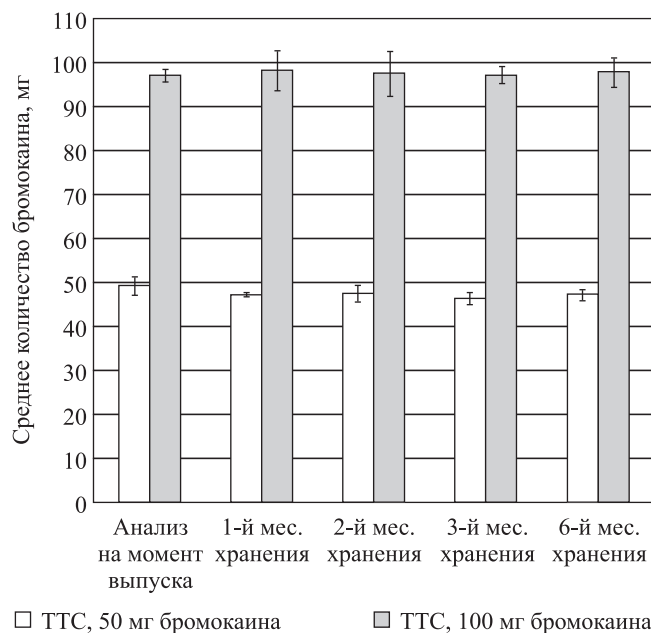


Рис. Содержание бромокаина на разных сроках «ускоренного старения» в разработанных ТТС на основе биосовместимой микроэмульсионной композиции с различным содержанием активного вещества

Полученные данные свидетельствуют о том, что при хранении в условиях «ускоренного старения» в исследуемых ЛФ из трех серий каждой дозировки не произошло противоречащего проекту ФСП снижения содержания активного вещества как в ТТС с содержанием бромокаина 50 мг, так и в ТТС со 100 мг бромокаина.

Высвобождение бромокаина из ТТС

При проведении теста «высвобождение» также руководствовались разработанным нами проектом ФСП, согласно которому отбор проб проводится на каждом этапе исследования на 30, 60 и 180 мин анализа. Регламентируется количество бромокаина, перешедшего в среду высвобождения, которое должно составить от 75 до 85% для первого отбора пробы, от 80 до 95% – для второго, и более 95% – для третьего. Результаты данного испытания представлены в табл. 1 и 2 для ТТС с содержанием бромокаина 50 и 100 мг соответственно. В таблицах представлен процентный выход бромокаина из ТТС в среду высвобождения, усредненный для каждой серии.

Таблица 1

Данные по тесту «высвобождение» для ТТС бромокаина, 50 мг (3 серии, n = 6)

№ серии	Высвобождение бромокаина, %		
	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 180 мин
На момент выпуска			
50114	84,0	91,1	96,0
50214	83,6	85,4	96,9
50314	80,7	92,3	97,8
Через 1 мес. хранения			
50114	81,2	93,7	95,0
50214	82,6	87,1	96,2
50314	82,6	92,0	96,6
Через 2 мес. хранения			
50114	78,2	86,0	95,5
50214	77,4	86,9	95,1
50314	84,3	89,4	97,2
Через 3 мес. хранения			
50114	80,3	92,7	99,8
50214	84,3	94,1	97,7
50314	83,6	91,8	96,8
Через 6 мес. хранения			
50114	76,7	85,5	95,0
50214	75,7	84,8	96,1
50314	77,4	89,1	96,9

Таблица 2

Данные по тесту «высвобождение» для ТТС бромокаина, 100 мг (3 серии, n = 6)

№ серии	Высвобождение бромокаина, %		
	Через 30 мин	Через 60 мин	Через 180 мин
На момент выпуска			
100114	81,2	94,0	98,5
100214	80,7	89,6	97,9
100314	79,8	92,4	97,0
Через 1 мес. хранения			
100114	78,9	98,2	99,8
100214	80,1	94,5	96,9
100314	80,9	94,4	98,3
Через 2 мес. хранения			
100114	82,1	93,7	98,6
100214	84,3	90,9	95,3
100314	82,6	90,8	97,1
Через 3 мес. хранения			
100114	86,2	93,9	99,1
100214	85,8	87,6	96,2
100314	91,3	93,3	97,0
Через 6 мес. хранения			
100114	71,8	74,3	87,8
100214	59,2	72,0	83,9
100314	60,8	74,4	85,3

Из табл. 1 видно, что ТТС с 50 мг бромокаина на протяжении всего эксперимента имели профиль высвобождения, который укладывается в пропи-

санные в проекте ФСП нормы. При анализе ТТС бромokaина с содержанием ЛВ 100 мг на первых этапах «ускоренного старения» были получены профили высвобождения, соответствующие указанным выше нормам, что отображено в табл. 2. Однако на 3-м месяце хранения при первом отборе, соответствовавшем 30-й минуте теста «высвобождение» (см. табл. 2), выход бромokaина был выше, чем это предполагалось в проекте ФСП. Также на последнем этапе при анализе образцов трех серий ТТС со 100 мг бромokaина по окончании 6-го месяца «ускоренного хранения» отмечено расхождение с нормами проекта ФСП: выход субстанции из ТТС с содержанием 100 мг был ниже регламентируемого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в процессе хранения на протяжении 6 месяцев при $t = 40 \pm 2$ °С и влажности $75 \pm 5\%$ ТТС бромokaина с содержанием активного вещества 50 мг не утратили своего первоначально внешнего вида. Также отмечается соответствие профиля высвобождения и сохранение количества бромokaина в ТТС согласно проекту ФСП на протяжении всего срока хранения. На основании испытания «ускоренное старение» можно утверждать, что ТТС, содержащая 50 мг бромokaина, достаточно стабильна для хранения в течение первоначально установленного нами срока хранения, составляющего 2 года при $t = 25$ °С.

Также можно сделать вывод, что резкие кратковременные изменения условий окружающей среды при хранении ТТС с содержанием бромokaина 50 мг в дальнейшем не вызовут необратимых изменений.

В ТТС с содержанием бромokaина 100 мг на протяжении всего срока хранения количество действующего вещества не вышло за нормы, установленные в проекте ФСП. Однако ТТС с данной дозировкой к концу испытания «ускоренного старения» все же претерпели определенные изменения, которые могут повлечь за собой изменение функциональных (к примеру, прилипание) и, вероятно, некоторых физико-химических свойств. Среди изменений отмечается нарушение внешнего вида формы с данной дозировкой ЛВ на 6-м месяце хранения при $t = 40 \pm 2$ °С и влажности $75 \pm 5\%$. Также форма оказалась нестабильна с точки зрения высвобождения ЛВ: при анализе после 3 месяцев хранения в указанном выше режиме установлено превышение выхода бромokaина из образцов при первом отборе проб в тесте «высвобождение», а при анализе по окончании 6-го месяца хранения профиль высвобождения для данных ТТС был значительно ниже пределов, прописанных в НД. На основании полученных результатов ТТС с содержанием бромokaина 100 мг признана нестабильной. Поскольку изменение со-

става ТТС при условии сохранения ее функциональных свойств в данном случае невозможно, то, по-видимому, придется отказаться от создания ТТС бромokaина с содержанием ЛВ 100 мг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Мешковский АП*. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных препаратов. *Фарматека*. 2000; 2: 25–34. *Meshkovskiy AP*. Ispytaniya stabil'nosti i ustanovlenie srokov godnosti lekarstvennykh preparatov. *Farmateka*. 2000; 2: 25–34. [In Russ].
2. Государственная фармакопея РФ, XII издание (часть 1). М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008: 704. *Gosudarstvennaya Farmakopeya RF, XII izdanie (chast' 1)*. М.: Nauchnyy tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya, 2008: 704.
3. Отраслевой стандарт «Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности» ОСТ 42-2-72. Министерство здравоохранения СССР. Министерство медицинской промышленности. 1972. *Otraslevoy standart «Lekarstvennyye sredstva. Poryadok ustanovleniya srokov godnosti»*. OST 42-2-72. Ministerstvo zdравookhraneniya SSSR. Ministerstvo meditsinskoй promyshlennosti, 1972.
4. *Беликов ВГ*. Фармацевтическая химия: учебн. пособие в 2 частях / В.Г. Беликов. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009: 616. *Belikov VG*. *Farmatsevticheskaya khimiya uchebn. posobie v 2 ch.* / V.G. Belikov. 3-е изд. М.: MEDpress-inform, 2009: 616.
5. Draft. Stability Testing of Active Pharmaceutical Ingredients and Pharmaceutical Products. WHO Working Document QAS/06.179/Rev.3, 2008.
6. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре (И-42-2-82). Министерство здравоохранения СССР. Министерство медицинской промышленности. 1983. *Vremennaya instruktsiya po provedeniyu rabot s tsel'yu opredeleniya srokov godnosti lekarstvennykh sredstv na osnove metoda «uskorenno-go stareniya» pri povyshennoy temperature (I-42-2-82)*. Ministerstvo zdравookhraneniya SSSR. Ministerstvo meditsinskoй promyshlennosti. 1983.
7. *Скакаева ИВ, Бунатян НД, Ковалева ЕЛ, Сакарян ЕИ, Митькина ЛИ, Прокопов ИА и др.* Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2013; 3: 8–11. *Skakaeva IV, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Sakaryan EI, Mit'kina LI, Prokopov IA et al*. Basic approaches drug stability studies: domestic and international experience. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2013; 3: 8–11. [In Russ, English abstract].
8. *Ryzhikova VA, Tikhobayeva AA, Salomatina LA, Kursakov SV, Kuznetsova EG, Kuryleva OM et al*. Effect of

- the Transfer Activator on Functional Properties of the Bromocain Matrix Transdermal Therapeutic Systems. *Inorganic Materials: Applied Research*. 2014; 5 (5): 498–503. DOI: 10.1134/S2075113314050177 (translated from *Perspektivnye Materialy*, 2014; 2: 26–32).
9. Севастьянов ВИ, Саломатина ЛА, Кузнецова ЕГ, Собко ОМ, Шумаков ВИ. Матричные и резервуарные трансдермальные терапевтические системы инсулина на основе нетканых и полимерных материалов. *Перспективные материалы*. 2004; 4: 44–48. Sevast'yanov VI, Salomatina LA, Kuznetsova EG, Sobko OM, Shumakov VI. Matrix and reservoir transdermal therapeutic systems of insulin on nonwoven and polymeric substances base. *Perspektivnye Materialy*. 2004; 4: 44–48. [In Russ, English abstract].
 10. Kuznetsova EG, Kuryleva OM, Salomatina LA, and Sevast'yanov VI. Matrix transdermal systems for caffeine delivery based on polymer and emulsion compounds. *Biomed. Eng.* 2008; 42: 141–144 (translated from *Meditinskaya Tekhnika*. 2008; 42 (3): 33–35).
 11. ГОСТ 29188.3-91 «Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии». 1992. GOST 29188.3-91 «Izdeliya kosmeticheskie. Metody opredeleniya stabil'nosti emul'sii». 1992.

Статья поступила в редакцию 29.10.2014 г.