

# ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ СУСПЕНЗИЙ, ПРИГОТОВЛЕННЫХ ИЗ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.В. Гущина<sup>1\*</sup>, В.М. Косман<sup>2</sup>, кандидат фармацевтических наук,  
М.Н. Макарова<sup>1</sup>, доктор фармацевтических наук,  
А.Н. Шиков<sup>2</sup>, доктор фармацевтических наук

<sup>1</sup>Научно-производственное объединение «Дом фармации»;

Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,  
городской поселок Кузьмолловский, Кузьмолловское городское поселение, д. 245;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт фармации;

Российская Федерация, 188663, Ленинградская обл., Всеволожский район,  
городской поселок Кузьмолловский, Кузьмолловское городское поселение, д. 245

**Введение.** Одним из важнейших этапов регистрации лекарственного препарата является проведение доклинических исследований на лабораторных животных. В соответствии с нормативным документом «Принципы надлежащей лабораторной практики» при применении объекта в носителе следует установить его однородность, концентрацию и стабильность в условиях данной среды (1). Таким образом, организации, занимающиеся доклиническими исследованиями, должны проводить химико-аналитические исследования суспензий, вводимых животным, для подтверждения их пригодности.

**Цель исследования** – оценка стабильности суспензий для доклинических исследований, приготовленных из готовых лекарственных форм.

**Материал и методы.** Объект исследования – суспензии в 1% растворе крахмала из 6 готовых лекарственных препаратов, относящихся к 3 группам биофармацевтической классификации. Стабильность суспензий оценивалась по показателям: органолептические характеристики, проходимость через зонд для внутрижелудочного введения, pH, высота отстоявшегося слоя, сухой остаток и количественное содержание действующего вещества, определяемое методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

**Результаты.** Для каждого проанализированного препарата подтверждена стабильность действующего вещества в среде носителя (1% крахмальном геле) в течение 4 ч. Общие методы анализа – pH, определять высоту отстоявшегося слоя и сухой остаток – позволили оценить стабильность самих суспензий.

**Заключение.** Подтверждена стабильность действующего вещества для всех исследованных препаратов на протяжении 4 ч хранения в виде суспензии в водной среде. Рекомендовано проводить оценку pH, органолептический анализ и определять высоту отстоящего слоя в ходе тестовой оценки сроков хранения суспензии.

**Ключевые слова:** стабильность, суспензия для введения животным, биофармацевтическая классификация

\*E-mail: guschina.sv@doclinika.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Доклинические исследования – важный этап в изучении свойств лекарственных препаратов (ЛП). Одним из документов, регламентирующих проведение доклинических исследований в Российской Федерации, является ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» [1]. В этом нормативном документе (НД) указано, что для всех исследований необходимо проверять стабильность объекта испытаний и стандартного объекта в процессе их хранения в условиях эксперимента. Если объект испытания предназначен для введения или применения в носителе, следует установить его однородность, концентрацию и стабильность в условиях этой среды. Для доклинических исследований готовых лекар-

ственных форм (ГЛФ), таких как таблетки и капсулы, введение в носитель – необходимое условие. Чаще всего для этих целей готовят суспензии ГЛФ в инертном носителе, например 1% крахмальном геле [2]. В связи с этим организации, занимающиеся доклиническими исследованиями, должны проводить также и аналитические исследования суспензий для введения животным.

В этой ситуации актуальным оказывается вопрос выбора параметров стандартизации, методик анализа и критериев нормирования, свидетельствующих о качестве и стабильности (от момента приготовления до момента введения) суспензий для введения животным. В данном случае суспензии используют не как самостоятельную лекарственную форму, а лишь как способ перевода испытуемого объекта в вид, приемлемый для введения лабораторным животным. По-

скольку при приготовлении суспензий происходит добавление новых вспомогательных веществ (в данном случае – вода и крахмал), для анализа объектов необходимо оценивать не только показатели, прописанные в НД на препарат, но и показатели качества полученных суспензий. Для выбора этих параметров следует руководствоваться требованиями общей фармакопейной статьи «Суспензии» [3]. Ранее на примере дарунавира было показано, что наиболее информативными параметрами стабильности суспензии являются 2 показателя: рН и сухой остаток [2].

Основная задача исследования состояла в оценке стабильности действующих веществ (ДВ), относящихся к разным группам, согласно биофармацевтической классификации (БФК) и входящих в состав исследуемых объектов, а также в оценке качества полученных суспензий для определения возможности их использования для введения животным.

В зависимости от растворимости и проницаемости через клеточные мембраны [4] все вещества биофармацевтической классификации [4] можно разделить на 4 группы: с высокой растворимостью и высокой проницаемостью; с низкой растворимостью и высокой проницаемостью; с высокой растворимостью и низкой проницаемостью; с низкой растворимостью и низкой проницаемостью.

Цель исследования – оценка стабильности суспензий для доклинических исследований, приготовленных из готовых ЛП.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали по 2 коммерчески доступных ЛП из 1, 2 и 3 групп БФК [5–8], приобре-

тенных в аптечной сети. Препараты представляли собой твердые ГЛФ (таблетки) и содержали, помимо действующего вещества (ДВ), вспомогательные (табл. 1).

Для приготовления суспензий в качестве жидкой фазы, а также стабилизатора суспензии использовали 1% раствор крахмала, приготовленный согласно фармакопейной методике [3]. При выборе концентраций суспензий опирались на концентрации, используемые в ходе доклинических исследований. Концентрации ДВ и ГЛФ представлены в табл. 2.

Для приготовления суспензий необходимое количество таблеток растирали в ступке до мелкодисперсного однородного порошка. К порошку прибавляли носитель небольшими порциями и тщательно перемешивали. Суспензию доводили до заданного объема, перемешивали, переносили во флакон. Приготовленные суспензии разделяли на 2 порции. 1-ю порцию анализировали сразу после приготовления. 2-ю помещали на хранение при комнатной температуре на 4 ч и анализировали по тем же показателям.

Согласно Государственной фармакопее РФ XIII издания (ГФ РФ XIII) понятие «свежеприготовленный раствор» означает раствор, приготовленный не более чем за 8 ч до его применения [3]. Для оценки стабильности было выбрано время 4 ч – время от момента приготовления до последнего введения с учетом возможности дробного введения. На основании ранее проведенных исследований суспензий [2] были выбраны наиболее информативные показатели, обеспечивающие их пригодность для внутрижелудочного введения объектов через зонд, а именно: органолептические характеристики (цвет, однородность, наличие крупных механических включений), прохо-

Таблица 1

#### СОСТАВ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЪЗУЕМЫХ В ИССЛЕДОВАНИИ

Наименование	Содержание ДВ в ГЛФ	Основные вспомогательные вещества	Торговое наименование и производитель
<i>1-я группа</i>			
Миртазапин	Миртазапин – 30 мг	Лактозы моногидрат, 88,8 мг, крахмал кукурузный, 56 мг, гипролоза, 30 мг, целлюлоза микрокристаллическая, 30 мг, крахмал прежелатинизированный, 30 мг	Каликста®, BELUPO d.d. (Хорватия)
Бисопролол	Бисопролола гемифумарат – 5 мг	Кальция гидрофосфат безводный, 132 мг	Конкор®, Merck KGaA (Германия)
<i>2-я группа</i>			
Ибупрофен	Ибупрофен – 400 мг	Крахмал кукурузный, 215,00 мг,	Миг 400®, Берлин-Хеми (Германия)
Аторвастатин	Аторвастатин кальция – 10 мг	Кальция карбонат, 33 мг, целлюлоза микрокристаллическая, 60 мг, лактозы моногидрат, 32,8 мг,	Липримар®, Pfizer (Германия)
<i>3-я группа</i>			
Розувастатин	Розувастатин кальция – 20 мг	Лактозы моногидрат, 93,08 мг, целлюлоза микрокристаллическая, 31,02 мг, кальция фосфат, 11,32 мг	Крестор®, AstraZeneca (Великобритания)
Абакавир	Абакавира сульфат – 351 мг	Целлюлоза микрокристаллическая, 414,6 мг, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А 24 мг	Зиаген®, Glaxo Wellcome Operations, (Великобритания)

димось суспензии через зонд, высота отстоявшегося слоя и ресуспендируемость, рН, сухой остаток, определение действующих веществ.

Органолептический анализ осуществляли в прозрачном флаконе диаметром 1,5 см. Цвет определяли на белом фоне, однородность и отсутствие крупных механических включений – в проходящем свете. Изменения оценивали в течение хранения суспензии (4 ч): не должно быть слипания частиц, изменения цвета суспензии [3].

Для оценки проходимости суспензии через зонд каждый состав набирали в одноразовый шприц с номинальным объемом 2 мл (со снятой иглой). К шприцу присоединяли зонд для внутрижелудочного введения (внутренний диаметр 1 мм) и пропускали суспензию через него. Суспензия должна легко проходить через зонд без чрезмерного усилия при проталкивании, твердые частицы суспензии не должны оставаться в шприце. В качестве модельного зонда был использован зонд для внутрижелудочного введения мышам (диаметром 1 мм), минимальный размер которого требует наиболее внимательного подхода к оценке проходимости.

Для определения высоты отстоявшегося слоя 10 мл суспензии тщательно перемешивали, помещали в градуированную пробирку и оставляли на 1 ч, после чего измеряли высоту отстоявшегося слоя. После определения высоты отстоявшегося слоя суспензию взбалтывали в течение 20 с. Равномерность распределения оценивали визуально в проходящем свете.

Значение рН устанавливали на рН-метре Testo 206-РН1. Измерения проводили сразу после приготовления суспензии и через 4 ч. Все определения проводили в 3-кратной повторности.

Сухой остаток определяли гравиметрическим методом, по аналогии с расчетом потери в массе при высушивании [3]. Для этого суспензию взбалтывали, отбирали 5 мл в предварительно взвешенный бюкс, взвешивали, высушивали при температуре 100–105°С до постоянной массы.

Действующие вещества определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Рассчитанный объем суспензии помещали в мерную колбу, прибавляли 40 мл метилового спирта, перемешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин. Затем охлаждали до комнатной температуры, доводили до 50 мл тем же растворителем, перемешивали, отфильтровывали через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в вials для ВЭЖХ-анализа. Соотношения и растворитель приведены в табл.3. Анализ проводили на хроматографе высокого давления Shimadzu с диодно-матричным детектором SPD-M20A и колонкой Luna C18 (2) 4,6×150 мм (размер частиц сорбента – 5 мкм) и предколонкой (3 мм), заполненной тем же сорбентом в изократических режимах элюирования (см. табл. 3); при этом скорость подачи элюента

та – 1,0–1,2 мл/мин, объем пробы – 10–20 мкл, длины волн детектирования выбраны в зависимости от свойств аналитов (преимущественно использованы максимумы в УФ-спектрах). Количественный анализ выполняли методом внешнего стандарта с использованием соответствующих субстанций в качестве рабочих стандартных образцов (РСО). Все компоненты ВЭЖХ-элюентов были квалификации для ВЭЖХ (HPLC-grade).

Для всех параметров рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Межгрупповые различия анализировали параметрическими методами: Т-критерием Стьюдента и однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA). Различия определены при 0,05 уровне значимости. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранные параметры оценки стабильности позволили оценить как качество полученной суспензии, так и стабильность ДВ. Полученные значения исследуемых показателей представлены в табл. 4.

К 1-й группе БФК относятся мirtазапин и бисопролол. Несмотря на то, что в эту группу включены вещества с высокой растворимостью, мirtазапин характеризуется слабой растворимостью (<1 мг/мл) [8]. Поэтому субстанция мirtазапина в концентрации, введенной в суспензию (10 мг/мл), не оказывает значительного влияния на величины рН суспензии. В данном случае решающее влияние на итоговое значение рН ( $7,68 \pm 0,01$ ) оказывал носитель (1% раствор крахмала) и вспомогательные вещества, входящие в состав ГЛФ. По результатам количественного определения содержания ДВ в суспензии методом ВЭЖХ обнаружено незначительное снижение концентрации мirtазапина (менее 4% за 4 ч), что позволяет говорить о высокой стабильности суспензии для введения животным, полученной на основе таблеток мirtазапина.

Таблица 2

### КОНЦЕНТРАЦИИ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА И ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ В ИЗУЧАЕМЫХ СУСПЕНЗИЯХ

Наименование	Концентрация ДВ в суспензии, мг/мл	Концентрация ГЛФ в суспензии, мг/мл
Миртазапин	10	91
Бисопролол	20	348
Ибупрофен	67	110
Аторвастатин	25	187
Розувастатин	11	171
Абакавир	125	340

Учитывая высокую растворимость бисопролола в воде ( $837 \pm 9$  мг/мл) [9], при его концентрации в суспензии 20 мг/мл ДВ полностью растворяется в носителе. Предполагаемый рН раствора должен составить 3,5. Согласно данным литературы [10], бисопролол не стабилен при  $\text{pH} < 5$ , поэтому в качестве вспомогательного компонента в состав таблеток был введен кальция гидрофосфат. В водном носителе эта малорастворимая соль образует суспензию с  $\text{pH} \sim 7,7$ , обладающую буферным эффектом и создает условия ( $\text{pH} > 5$ ), препятствующие деградации бисопролола. Значение рН оставалось стабильным на протяжении всего эксперимента. Количественное содержание бисопролола в суспензии также менялось незначительно. Следовательно, суспензия для введения животным, полученная из таблеток бисопролола фумарата, стабильна в течение не менее чем 4 ч.

Из 2-й группы БФК исследовали ибупрофен и аторвастатин. Изменения рН для суспензии на основе ибупрофена (для введения животным) составили не более 1,5%. Растворимость ибупрофена в воде составляет 21 мг/л, константа кислотности  $\text{pK}_a$  данного соединения – 5,2 [11]. Расчетное значение рН раствора ибупрофена с концентрацией 0,1 ммоль составляет 4,65, но в присутствии вспомогательного вещества (кукурузного крахмала) рН повышается до 5,5 и остается стабильным благодаря буферным свойствам раствора крахмала [12]. Значительных изменений содержания ДВ также не выявлено. Таким образом, субстанция для введения животным на основе таблеток бисопролола фумарата стабильна в течение не менее чем 4 ч.

Препарат аторвастатин представляет собой кальциевую соль. Согласно данным литературы, эта соль малорастворима в воде и практически не влияет на рН раствора [13]. Основной вклад в значение рН оказывают вспомогательные вещества, входящие в состав ГЛФ: кальция карбонат и лактозы моногидрат. Малорастворимый карбонат кальция создает буферную суспензию, поддерживающую рН примерно на уровне

9,4 [14]. Небольшое уменьшение рН в ходе хранения можно объяснить деградацией лактозы в процессе хранения [15]. Отмечено отсутствие статистически значимых отличий содержания ДВ в суспензии до и после хранения. Следовательно, суспензия для введения животным, полученная на основе таблеток аторвастатина кальция, стабильна в течение не менее чем 4 ч.

Изучаемые розувастатин и абакавир относятся к 3-й группе БФК. Растворимость розувастатина кальция в воде очень низкая. На рН суспензии оказывают влияние вспомогательные вещества, основным компонентом которых является лактоза. При растворимости лактозы в воде 216 мг/мл и  $\text{pK}_a = 11,98$  рН суспензии должен составить 6,5. Под действием других вспомогательных компонентов (целлюлоза микрокристаллическая) рН водной вытяжки может быть в диапазоне 5,0–7,0 [16]. В течение всего времени хранения было отмечено небольшое понижение рН раствора, что может быть объяснено эпимеризацией лактозы [15]. Отмечено отсутствие статистически значимых отличий содержания ДВ за время хранения образца. В связи с этим можно сделать вывод, что суспензия для введения животным из таблеток розувастатина кальция стабильна в течение не менее чем 4 ч.

Растворимость абакавира в воде составляет 77 мг/мл,  $\text{pK}_a = 5,77$ , рН водного раствора субстанции составляет 3,1 [17]. При наличии вспомогательных компонентов рН изменяется до 3,25. Значение рН остается стабильным в течение всего срока наблюдения. Отмечено отсутствие статистически значимых отличий содержания ДВ. Таким образом, суспензия для введения животным из таблеток абакавира стабильна в течение не менее чем 4 ч.

В ходе проведенных исследований было подтверждено, что во всех изученных объектах содержание ДВ, определенное методом ВЭЖХ, стабильно в течение 4 ч хранения в виде суспензии в водной среде. Общие методы оценки показателей суспензии (рН, сухой остаток и высота отстоявшегося слоя)

Таблица 3

## УСЛОВИЯ ВЭЖХ-АНАЛИЗА И ПРОБОПОДГОТОВКИ СУСПЕНЗИЙ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫМ

Соединение	Скорость потока элюента, мл/мин	Элюент	Длина волны детектирования, нм	Объем суспензии для анализа, мл	Объем дозирования, мкл
Абакавир	1,0	0,03% раствор ТФУ*: ацетонитрил (88:12)	295	0,1	20
Аторвастатин	1,0	0,03% раствор ТФУ: ацетонитрил (30:70)	245	0,5	10
Бисопролол	1,2	0,5% раствор уксусной кислоты и 0,15% раствор триэтиламина: ацетонитрил (75:25)	225	1,0	10
Ибупрофен	1,0	0,03% раствор ТФУ: ацетонитрил (35:65)	220	0,3	10
Миртазапин	1,0	0,03% раствор ТФУ и 0,3% триэтиламина: ацетонитрил (35:65)	295	1,0	20
Розувастатин	1,0	0,03% раствор ТФУ: ацетонитрил (65:45)	240	0,5	20

\*ТФУ – трифторуксусная кислота.

чаще характеризовали свойства вспомогательных веществ, которых в ГЛФ присутствует на порядок больше, чем действующего вещества.

Результаты исследования показали, что только ДВ с высокой растворимостью, значительной концентрацией в ГЛФ оказывают влияние на рН полученной суспензии. Чаще всего основной вклад в формирование рН оказывают такие вспомогательные вещества, как крахмал, лактоза и др. Эти вспомогательные вещества не всегда отличаются стабильностью в растворе и могут деградировать с изменением рН. Однако это не влияет на основной компонент, что подтверждается результатами его количественного определения. Оценка сухого остатка чаще характе-

ризует преобладающие вспомогательные вещества и реже содержание ДВ. Этот метод не подходит для термолabileльных препаратов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для всех исследованных препаратов, относящихся к первым 3 группам биофармацевтической классификации, методом ВЭЖХ подтверждена стабильность действующих веществ на протяжении 4 ч хранения в виде суспензии в водной среде. Можно предполагать, что большинство субстанций, входящих в состав лекарственных средств, могут быть стабильны не менее 4 ч в виде суспензии. Однако, если в литературе есть данные о нестабильности ДВ в водной среде, необ-

Таблица 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ СТАБИЛЬНОСТИ СУСПЕНЗИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ

Описание объекта	Время наблюдения	Определяемые параметры			
		высота отстоявшегося слоя	рН	сухой остаток, %	концентрация действующего вещества, мг/мл
<i>1-я группа</i>					
<b>Миртазапин.</b> Однородная суспензия белого цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде суспензии не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	4,0	7,73±0,02	8,7	10,13±0,21
	Значение через 4 ч	4,2	7,82±0,01	8,36	9,76±0,05
<b>Биспролола фумарат.</b> Однородная суспензия белого цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде суспензии не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	6,5	7,71±0,01	31,3	16,98±0,43
	Значение через 4 ч	6,2	7,73±0,00	31,2	17,24±0,38
<i>2-я группа</i>					
<b>Ибупрофен.</b> Однородная суспензия белого цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде суспензии не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	7,5	5,45±0,03	14,7	66,47±7,01
	Значение через 4 ч	7,3	5,52±0,01	16,0	66,36±4,65
<b>Аторвастатин.</b> Однородная суспензия кремового цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде суспензии не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	Не осаждалась	9,56±0,01	13,21	14,28±3,13
	Значение через 4 ч	Не осаждалась	9,27±0,03	13,39	15,14±2,27
<i>3-я группа</i>					
<b>Розувастатин.</b> Однородная суспензия розового цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде суспензии не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	7,3	6,07±0,01	16,8	10,96±0,31
	Значение через 4 ч	6,8	6,20±0,01	15,8	10,74±0,29
<b>Абакавир.</b> Однородная суспензия кремового цвета. За время наблюдения никаких изменений во внешнем виде не обнаружили. Цвет, консистенция и однородность суспензии не изменились. Суспензия при перемешивании быстро восстанавливала свою однородность	Исходное значение	7,2	3,25±0,01	При нагревании осадок почернел и разложился	100,46±1,28
	Значение через 4 ч	7,0	3,25±0,01		96,94±7,78

ходимо проводить предварительную оценку содержания действующего вещества в момент приготовления суспензии и через определенные промежутки времени для определения времени стабильности и пригодности суспензии для доклинического исследования.

Поскольку в исследованиях участвуют не действующие вещества, а их комбинации со вспомогательными веществами, необходимо осуществлять контроль приготовленных суспензий. Изменение pH, однородности и проходимости через приспособление для введения в ходе хранения может сильно повлиять на возможность использования препарата в доклинических исследованиях. Целесообразно оценивать такие параметры, как органолептический анализ, pH и высота отстоявшегося слоя в ходе тестовой оценки сроков хранения суспензии.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2015; 16. (GOST 33044-2014. Principles of good laboratory practice. Moscow: Standartinform, 2015; 16 (in Russian)).
2. Косман В., Пожарицкая О., Шиков А., Гущина С., Макарова М. Оценка стабильности суспензий лекарственных препаратов для введения лабораторным животным. Международный вестник ветеринарии, 2016; 1: 71–81 (Kosman V., Pozharickaja O., Shikov A., Gushchina S., Makarova M. Evaluation of stability of solid drugs suspensions for administration to laboratory animals. Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii, 2016; 1: 71–81 (in Russian)).
3. Государственная фармакопея РФ XIII изд. Федеральная электронная медицинская библиотека (Электронный ресурс). URL: <http://193.222.7.107/feml> (дата обращения: 26.12.2016) (RF State Pharmacopeia. XIII-th ed. The Federal Electronic Medical Library (electronic resource)). URL: <http://193.222.7.107/feml> (in Russian)).
4. Amidon G.L., Lennierlas H., Shah V.P., Crison J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 1995; 12: 413–20.
5. Ramirez E., Laosa O., Guerra P., Duque B., Mosquera B., Borobia A. M., Frias J. Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutical Classification System. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012; 74(1): 224–5.
6. Rodde M.S., Divase G.T., Devkar T.B., Tekade A.R. Solubility and Bioavailability Enhancement of Poorly Aqueous Soluble Atorvastatin: *In Vitro*, *Ex Vivo*, and *In Vivo* Studies. *BioMed research international*, 2014.
7. Kumar P.T., Mishra J., Podder A. Design, fabrication and evaluation of rosuvastatin pharmacosome - a novel sustained release drug delivery system. World Health Organization (WHO) et al. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications. Accessed November. 2009; 23: 2009.
8. Ezealisiji K.E., Mbah C.J., Osadebe P.O. Aqueous Solubility Enhancement of Mirtazapine: Effect of Cosolvent and Surfactant. *Pharmacology & Pharmacy*, 2015; 6(10): 471–6.
9. Charoo N.A., Shamsheer A.A., Lian L.Y., Abrahamsson B., Cristofoletti R., Groot D.W., Dressman J. Biowaiver Monograph for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Bisoprolol Fumarate. *Journal of pharmaceutical sciences*, 2014; 103(2): 378–91.
10. Dulin W.A. Degradation of bisoprolol fumarate in tablets formulated with dicalcium phosphate. *Drug development and industrial pharmacy*, 2015; 21(4): 393–409.
11. Paradkar A.R., Bakliwal S. *Biopharmaceutics and pharmacokinetics* 3rd ed. Pune, India: Pragati Books Pvt. Ltd; 2008.
12. Просеков А.Ю., Ульрих Е.В., Бабищ О.О., Белоусова О.С. Анализ гидроколлоидов крахмала для производства мягких капсул из растительных аналогов фармацевтического желатина. Фундаментальные исследования, 2013; 10-17: 1423–6 (Prosekov A.Y., Ulrikh E.V., Babich O.O., Belousova O.S. Analysis hydrocolloids starch for soft capsules of plant analogues pharmaceutical gelatin. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013; 10-17: 1423–6 (in Russian)).
13. Arunkumar N., Deecaraman M., Rani C., Mohanraj K.P., Kumar K.V. Preparation and solid state characterization of atorvastatin nano-suspensions for enhanced solubility and dissolution. *Int. J. Pharm. Tech. Res.*, 2009; 1(4): 1725–30.
14. Mukharya A., Chaudhary S., Patel N., Mansuri N., Kumar A. Stable and Bio-equivalent Formulation of HMG-CoA reductase inhibitor: Atorvastatin Calcium. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters*, 2011; 2(1): 12–20.
15. Jawad R., Drake A.F., Ellemann C., Martin G.P., Warren F.J., Perston B.B., Royall P.G. Stability of sugar solutions: a novel study of the epimerization kinetics of lactose in water. *Molecular pharmaceuticals*, 2014; 11(7): 2224–38.
16. Целлюлоза микрокристаллическая. ТУ 9199-001-075081092004. (Microcrystalline cellulose. TU 9199-001-07508109-2004 (in Russian)).
17. Product monograph. Zigen (abacavir sulfate) ViiV Healthcare ULC., December 7, 2012. <https://www.viivhealthcare.com/media/32277/zigenpm-20121207canada.pdf> (accessed 2016 Dec 16).

Поступила 21 января 2017 г.

#### PRECLINICAL STUDIES OF THE STABILITY OF SUSPENSIONS PREPARED FROM READY-MADE DRUGS

S.V. Gushchina<sup>1</sup>; V.M. Kosman<sup>2</sup>, PhD; M.N. Makarova<sup>1</sup>, PhD; A.N. Shikov<sup>2</sup>, PhD

<sup>1</sup>Pharmacy House, Research-and-Production Association; 245, Kuzmolovsky Urban-Type Community, Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region 188663, Russian Federation;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Institute of Pharmacy; 245, Kuzmolovsky Urban-Type Community, Kuzmolovsky Settlement, Vsevolozhsky District, Leningrad Region 188663, Russian Federation

#### SUMMARY

**Introduction.** Preclinical studies using laboratory animals are one of the most important stages of drug registration. When using an object in the carrier, its homogeneity, concentration, and stability in this medium should be established in accordance with the regulatory document «Principles of Good Laboratory Practice» (1). Thus, organizations involved in preclinical studies should carry out chemical analyses of the suspensions given to animals to confirm their suitability for administration.

**Objective:** to assess the stability of the suspensions for preclinical studies, which are prepared from ready-made formulations.

**Materials and methods.** The investigation object was 1% starch suspensions from 6 ready-made medicines belonging to 3 biopharmaceutical classification system groups. The stability of the suspensions was assessed using the following indicators: organoleptic characteristics; permeability through a probe for intragastric administration; pH value; supernatant layer height; dry residue; and the content of the active ingredient determined by HPLC with UV detection.

**Results.** The 4-hour stability of the active ingredient in the carrier medium (1% starch gel) was confirmed for each test drug. The basic methods for analysis to determine supernatant layer height and dry residue could assess the stability of suspensions themselves.

**Conclusion.** The stability of the active ingredient during 4-hour storage was confirmed for all the test drugs as a suspension in an aqueous medium. It is best to calculate pH values, to carry out an organoleptic analysis, and to determine the height of the settled layer when estimating the shelf-life of a suspension during a test.

**Key words:** stability; suspension for animal usage; biopharmaceutical classification.