

## ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТРАЛЬ, ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ОБОЛОНКОЮ

**Ключові слова:** технологія лікарських засобів, таблетки, вкриті оболонкою, стандартизація, стабільність, термін придатності

Дослідження стабільності є дуже важливим завданням у процесі розроблення лікарського засобу. Стабільність – це показник якості лікарських препаратів, який забезпечує збереження їхніх терапевтичних властивостей упродовж декількох років у процесі зберігання. Стабільність має бути об'єктом пильної уваги виробника лікарського засобу, оскільки цей показник не перевіряють органи державного контролю якості, а він є повною відповідальністю виробника [1].

Мета випробувань стабільності – це отримання даних про зміну якості діючої речовини або лікарського препарату з плином часу під впливом різних факторів навколишнього середовища, таких як температура, вологість і світло, а також встановлення рекомендованих умов зберігання і періоду до проведення повторних випробувань для діючої речовини або терміну зберігання для лікарського препарату [2].

Під терміном придатності лікарських засобів розуміють період часу, протягом якого вони мають повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і за рівнем якісних і кількісних характеристик відповідати вимогам, які висувають у нормативній документації, відповідно до якої виробляють та зберігають готові препарати. Після закінчення терміну придатності лікарські засоби не можуть бути використані без переконтролю якості та відповідної зміни встановленого терміну придатності [2, 3].

Термін придатності залежить від багатьох факторів, при цьому погіршення будь-якого з показників якості в період зберігання свідчить про негативні процеси, які відбуваються з речовинами, що входять до складу препарату [4].

У процесі зберігання може відбуватися розкладання діючих речовин, яке супроводжується зниженням їх кількості та процесом утворення продуктів розпаду (домішок). Це може знижувати фармакологічну активність препарату, а домішки можуть бути шкідливими для організму людини, тому нормативна документація обмежує кількість домішок у лікарських засобах [5].

**Метою** нашої роботи було продемонструвати використання прогнозу визначення терміну придатності у процесі зберігання, ґрунтуючись на результатах вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій упродовж 6 міс в умовах прискорених випробувань за температури  $40 \pm 2$  °C та відносної вологості  $75 \pm 5\%$  і екстраполяції за межі періоду результатів досліджень в умовах довгострокових випробувань за температури  $25 \pm 2$  °C та відносної вологості  $60 \pm 5\%$ , підтвердити прогноз результатів стабільності для промислових серій.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом досліджень було обрано готовий лікарський засіб (ГЛЗ) Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, дозуванням 0,2 г.

У процесі досліджень використано такі методи: УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна ТШХ (ВЕТШХ), статистичний

аналіз результатів дослідження, екстраполяція за межі періоду довгострокових випробувань.

Як відомо, основними показниками якості, які можуть змінюватися в процесі вивчення стабільності, є кількісний вміст діючої речовини і вміст супровідних домішок.

Враховуючи фізико-хімічні властивості молекули, кількісне визначення вмісту діючої речовини у препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, проводили методом УФ-спектрофотометрії (ДФУ видання 2 (1), п. 2.2.25, С. 76–81).

Оптичну густину досліджуваного розчину і розчину порівняння вимірювали на спектрофотометрі Specord 200 Plus, фірми Analytik Jena AG, Німеччина, за довжини хвилі 334 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, як компенсаційний розчин додавали розчинник (натрію гідроксид, натрію лаурилсульфат, воду Р). Вміст антралю в одній таблетці має бути в межах 0,190–0,210 г згідно зі специфікацією.

Вміст супровідних домішок визначали методом ТШХ, використовуючи як розчинник суміш метанолу Р – кислоти хлористоводневої Р – метиленхлориду Р (10:1:30), а як рухому фазу суміш кислоти оцтової льодяної Р – 1,4-діоксану Р – толуолу Р (1:25:90). Придатність хроматографічної системи визначали за розділенням плям антралю та кислоти флуфенамінової Р.

### Результати дослідження та обговорення

Згідно з регуляторними вимогами виробник у разі первинної реєстрації препарату має можливість надавати дані зі стабільності для дослідно-промислових серій із терміном спостереження не менше 6 міс для звичайних умов (температура  $25 \pm 2$  °С, відносна вологість  $60 \pm 5\%$ ) і умов прискореного випробування (температура  $40 \pm 2$  °С, відносна вологість  $75 \pm 5\%$ ), прогнозуючи відповідність якості продукту 2 роки. Цей підхід дає змогу провести реєстрацію з урахуванням даного прогнозу в більш стислі строки, водночас враховує всі ризики для пацієнта [2]. Дослідження стабільності в режимі реального часу протягом 24 міс для дослідних серій було продовжено після реєстрації і проведено вивчення стабільності протягом 36 місяців для промислових серій.

Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту антралю в таблетках, вкритих оболонкою, наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

### Метрологічні характеристики кількісного визначення вмісту антралю в таблетках, вкритих оболонкою

$X_i$	$n$	$X_{\text{ср}}$	$S^2$	$S_{\text{ср}}$	$P$	$t(P, n)$	Довірчий інтервал	$\varepsilon, \%$
0,195	5	0,20	0,0000133	0,001630951	0,95	2,78	$0,20 \pm 0,0045$	2,26
0,200								
0,202								
0,205								
0,200								

Як випливає з табл. 1, статистичне оброблення даних підтвердило достовірність результатів дослідження.

Для визначення терміну придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, виконано аналіз результатів в умовах довгострокових випробувань та прискореного дослідження для трьох дослідно-промислових серій, результати дослідження яких наведено в табл. 2.

**Дослідження стабільності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою (дозування 0,2 г)**

Номер серії	Період вивчення, міс	Показники якості						
		Опис	Ідентифікація	Одно-рідність дозування	Супровідні домішки		Розчинення	Кількісне визначення антралю
					Додаткова пляма	Будь-яка пляма		
		Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-коричневого кольору	УФ-спектрофотометрія, ТШХ	Мас витримувати вимоги ДФУ 2.9.40	Не більше 0,8%	Не більше 0,2%	Не менше 70% за 60 хв	Від 0,190 г до 0,210 г в одній таблетці
<i>Температура 25 ± 2 °С, відносна вологість 60 ± 5%</i>								
01Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 101,1	± 0,196
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 100,6	± 0,196
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,4	± 0,196
02Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 101,0	± 0,195
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 100,7	± 0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 100,6	± 0,195
03Antr	0 точка	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,9	± 0,194
	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,3	± 0,194
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,0	± 0,195
<i>Температура 40 ± 2 °С, відносна вологість 75 ± 5%</i>								
01Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,1	± 0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 98,9	± 0,194
02Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,2	± 0,195
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,6	± 0,194
03Antr	3 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 99,9	± 0,193
	6 міс	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 98,6	± 0,193

Результати дослідження стабільності в умовах прискореного зберігання підтверджують належну якість препарату у процесі експерименту, значних змін показників якості не спостерігали. Для підтвердження можливості встановлення терміну придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, 2 роки, здійснено статистичне оброблення даних і екстраполяцію за межі періоду довгострокових випробувань, яку наведено на рисунку. Дані екстраполяції досліджень стабільності періоду 6 міс свідчать про те, що на момент зберігання 24 міс кількісний вміст діючої речовини в таблетках знаходиться в межах критерію прийнятності.

Для визначення вмісту супровідних домішок в препараті Антраль застосовують метод ТШХ. Цей метод дає оцінку граничного вмісту домішок, тому подання екстраполяції даних за показником вмісту супровідних домішок є нераціональним, виходячи з особливостей оцінки методом ТШХ. Низька розчинність діючої речовини антраль обмежує використання рідинної хроматографії, яка дає змогу отримувати кількісні значення вмісту домішок. Для можливості здійснення оцінки кількісного вмісту супровідних домішок нами були проведені дослідження за допомогою інструментальної автоматичної високоефективної системи ТШХ – SAMAG Laboratory, Швейцарія. Ця система дає змогу з більшою вірогідністю кількісно оцінити вміст мінорних компонентів, зокрема

домішок, та використовувати рухомі фази, які непридатні для використання в рідинній хроматографії через агресивність. Це дало можливість підібрати розчинники для погано розчинної речовини антраль. Для встановлення причин утворення потенційних домішок було проведено стресові дослідження діючої речовини і препарату Антраль під впливом різних факторів: високої температури, кислот, лугів, сильних окисників, а також іонів металів (зокрема заліза), які можуть потрапляти в лікарську речовину або готову лікарську форму з поверхні обладнання. Результати досліджень наведено в табл. 3.

Т а б л и ц я 3

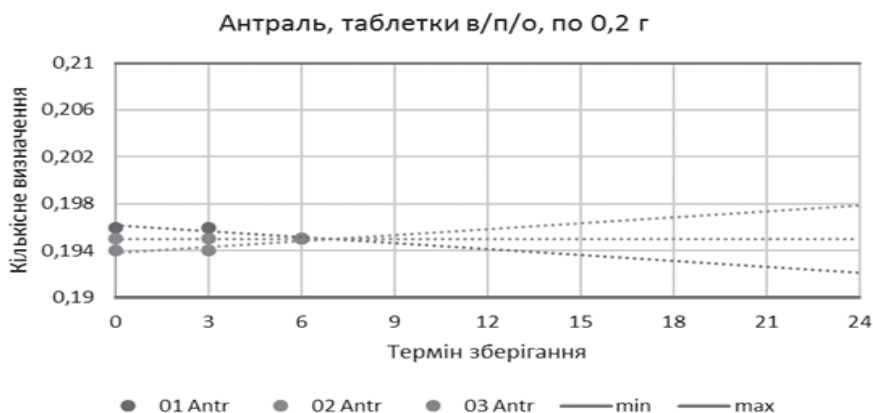
**Дослідження впливу різних факторів на діючу речовину антраль за допомогою системи SAMAG**

Фактор впливу (термін зберігання)	Вміст неідентифікованої домішки з $R_f$ більшим, ніж $R_f$ основної плями, %	Вміст неідентифікованої домішки з $R_f$ меншим, ніж $R_f$ основної плями, %
«0» точка	0,05	Відсутня
0,1 М HCl* (1 доба)	0,15	Відсутня
1 М HCl* (1 доба)	0,18	0,01
0,1 М NaOH* (1 доба)	0,16	0,01
1 М NaOH* (1 доба)	0,18	0,02
0,03 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> * (1 доба)	0,35	0,03
Температура 70 °С (5 діб)	0,11	Відсутня
Фотостабільність (5 діб)	0,09	Відсутня

П р и м і т к а. \* – Для можливості проведення прободготовки після дії відповідного фактора проби додатково висушувалися за температури 100 °С протягом 180 хв.

Дані дослідження підтвердили високу стабільність продукту навіть під впливом жорстких факторів – лише сильний окисник призводить до утворення незначних кількостей домішок. Враховуючи результати вивчення стабільності, стресової стабільності та результати прискореного зберігання доведено, що утворення домішок в препараті антраль, таблетки, вкриті оболонкою, не відбувається. Вміст домішок зберігається на рівні вмісту домішок нульової точки дослідження, а їх єдиним джерелом може бути лише вихідна сировина, використана для отримання порошку антралю.

На рисунку наведено екстраполяцію експериментальних даних визначення вмісту діючої речовини в препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, в умовах довготривалого зберігання.



**Рис. Екстраполяція експериментальних даних визначення вмісту діючої речовини в препараті Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, в умовах прискореного зберігання:**

- експериментальні дані вмісту діючої речовини;
- нижня і верхня границя критерію прийнятності

Як видно з рисунку, можна прогнозувати термін придатності препарату – 2 роки. Дані, одержані під час розроблення і вивчення стабільності експериментальних серій препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, було підтверджено результатами вивчення стабільності промислових серій препарату. Результати дослідження промислових серій протягом 36 міс наведено в табл. 4.

Як видно з результатів дослідження, наведених в табл. 4, всі показники якості трьох промислових серій були в межах норм упродовж усього періоду спостереження.

Т а б л и ц я 4

**Результати вивчення стабільності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, для трьох промислових серій в умовах довгострокового зберігання**

Номер серії	Період вивчення, міс	Показники якості						
		Опис	Ідентифікація	Однорідність дозування	Супровідні домішки		Розчинення	Кількісне визначення
					Додаткова пляма	Будь-яка пляма		
		Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-коричневого кольору	УФ-спектроскопія, ТПХ	Має витримувати вимоги ДФУ 2.9.40	Не більше 0,8%	Не більше 0,2%	Не менше 70% за 60 хв	Від 0,190г до 0,210г в одній таблетці
<i>Температура 25 ± 2 °С, відносна вологість 60 ± 5%</i>								
150308	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,5	± 0,194
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 97,0	± 0,197
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 97,0	± 0,201
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 88,8	± 0,201
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,5	± 0,194
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 95,8	± 0,195
160308	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,8	± 0,193
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,2	± 0,197
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 90,8	± 0,190
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 89,4	± 0,197
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 92,1	± 0,194
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 97,5	± 0,196
170310	3	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,7	± 0,194
	6	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 97,2	± 0,191
	12	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 93,4	± 0,192
	18	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 80,5	± 0,199
	24	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 94,3	± 0,195
	36	+	+	+	Відповідає	Відповідає	± 96,7	± 0,197

## В и с н о в к и

1. Результати проведених досліджень стабільності продемонстрували можливість використання прогнозу визначення терміну придатності у процесі зберігання, ґрунтуючись на результатах вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій протягом 6 міс в умовах прискорених випробувань за температури  $40 \pm 2$  °С та відносної вологості  $75 \pm 5\%$  і екстраполяції за межі періоду результатів досліджень в умовах довгострокових випробувань за температури  $25 \pm 2$  °С та відносної вологості  $60 \pm 5\%$ . Прогноз визначення терміну придатності з використанням екстраполяції результатів досліджень можна застосовувати для первинної реєстрації ГЛЗ в більш стислі терміни.

2. Здійснені статистичне оброблення даних і екстраполяція за межі періоду довгострокових випробувань підтверджує достовірність результатів дослідження протягом 24 міс.

3. Отриманий прогноз підтверджено результатами вивчення стабільності дослідних серій в режимі реального часу протягом 24 міс. Досліджено стабільність протягом 36 міс для промислових серій, на підставі чого встановлено термін придатності препарату Антраль, таблетки, вкриті оболонкою – 3 роки.

### Список використаної літератури

1. Тихонов О. І., Ковальова О. О. Дослідження стабільності препарату «Антисепт-апі» у процесі зберігання // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2012. – Вип. № 3 (10). – С. 88–90.

2. Георгієвський В., Лянунов М., Безугла О. та ін. Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42-3.3.2004 – К.: Міністерство охорони здоров'я України. – 2004. – 60 с.

3. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. ICH Topic Q1E Evaluation of Stability Data. August 2003 CPMP/ICH/420/02. – ЕМА. – 2006. – 17 с.

5. World Health Organization WHO Technical Report Series, N 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. – 2009. – 130 p.

Надійшла до редакції 27 травня 2016 року.

С. Н. Гуреева, Ю. А. Кондратова

ПАО «Фармак», г. Киев

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АНТРАЛЬ, ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

**Ключевые слова:** технология лекарственных средств, таблетки, покрытые оболочкой, стандартизация, стабильность, срок годности

### А Н Н О Т А Ц И Я

Исследование стабильности является очень важной задачей в процессе разработки готовых лекарственных средств. Стабильность лекарственных препаратов обеспечивает сохранность их терапевтических свойств на протяжении нескольких лет в процессе хранения. Стабильность должна быть под пристальным вниманием разработчика, т. к. этот показатель не проверяют органы государственного контроля и он является ответственностью производителя.

Целью работы было научное обоснование стабильности таблеток Антраль, покрытых оболочкой, в процессе хранения и установление срока годности препарата.

Объектом исследования был препарат Антраль, таблетки, покрытые оболочкой, дозировкой 0,2 г.



Для исследований использовали методы: УФ-спектрофотометрии, тонкослойной хроматографии и высокоэффективной тонкослойной хроматографии. Препарат оценивали в соответствии с требованиями методов контроля качества и методик спецификации на промежуточную и готовую продукцию, а также Государственной фармакопеи Украины.

Представлены результаты исследований стабильности препарата в процессе стрессовых исследований, в условиях ускоренного и долгосрочного хранения. Исследование проводили при двух температурных режимах: при 25 °C и относительной влажности 60%, при 40 °C и относительной влажности 75%, а также стрессовые исследования с целью изучить влияние окислителей, кислот, щелочей, металлов на процесс образования примесей в действующем веществе и препарате.

На основании прогноза с помощью экстраполяции экспериментальных данных и проведенных долгосрочных исследований стабильности опытных серий был установлен срок годности препарата – 2 года, проведена регистрация и затем этот срок годности был подтвержден на основании долгосрочных исследований стабильности опытных серий. Результаты долгосрочного исследования стабильности промышленных серий позволили установить срок годности препарата 3 года.

*S. M. Gureyeva, I. A. Kondratova*

*Public Joint Stock Company «Farmak», Kyiv*

#### STABILITY STUDYING OF ANTRAL FILM-COATED TABLETS

**Key words:** technology of medicines, film-coated tablets, standardization, stability, shelf life

#### ABSTRACT

Stability studying is very important in process of development of finished drug products. Stability of drugs provides saving of their therapeutical properties during several years of shelf life. Stability should be under close attention of the developer, as this parameter is not checked by state control and only is on responsibility of the manufacturer.

The aim of the article is a scientific justification of Antral film-coated tablet's stability during storage and setting the expiration date of the drug.

The object of the study was Antral, film-coated tablets 0,2 g.

For this research there were used such methods: UV spectrophotometry, TLC and HPTLC. The preparation was evaluated in accordance with the methods of quality control procedures and specifications of the intermediate and finished products, as well as the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The results of the drug stability studies during stress tests, accelerated and long-term storage tests, were performed. The study was carried out at two temperature conditions: 25 °C and 60% relative humidity and 40 °C and 75% relative humidity and also stress studies to examine the effect of oxidizing agents, acids, alkalis, metals on the impurities formation process in active substance and drug .

Based on the forecast by extrapolation of experimental data and long-term stability studies of the drug of pilot scale batches has been established for 2 years, and then the registration expiration date has been confirmed on the basis of long-term stability studies of pilot scale batches. The results of long-term stability studies of production batches allowed to establish the shelf life of the drug for 3 years.

*Електронна адреса для листування з авторами:*

*s.gureeva@farmak.ua; s\_gureeva@ukr.net*