

ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АНТРАЛЬ

Завдання сучасної аналітичної хімії - надійний і точний аналіз органічних та неорганічних речовин, що є надзвичайно актуальним для фармації. Одним із основних показників якості лікарських засобів є стабільність - це показник, який забезпечує збереження їхніх терапевтичних властивостей упродовж декількох років у процесі зберігання.

Ключові слова : аналітична хімія, хроматографія, антраль, таблетки, діюча речовина дослідження, аналіз, стабільність, фізико - хімічні властивості.

Одне з важливих завдань сучасної аналітичної хімії – надійний і точний аналіз органічних та неорганічних речовин, часто близьких за будовою та властивостями. Це є надзвичайно актуальним для фармації.

У процесі розроблення та впровадження у виробництво лікарського засобу дуже важливим завданням є дослідження його стабільності. 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].



На запрошення АТ «Фармак» студенти медичного інституту, які навчаються за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», відвідали потужності компанії у м. Київ, де змогли ретельно дослідити, як лабораторії контролю якості АТ «Фармак», атестовані на проведення 135 методів випробувань Державної фармакопеї України, контролюють якість на кожному етапі виробництва: від вихідної сировини до готової продукції. На нашу думку, Фармак – це безкомпромісний контроль якості.

Серед загального масиву інформації нас особливо цікавили випробування стабільності – отримання даних про зміну якості діючої речовини 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].

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 [3,4].

Метою розгляду було визначення терміну придатності у процесі зберігання, ґрунтуючись на результатах вивчення стабільності трьох дослідно-промислових серій упродовж 6 міс в умовах прискорених випробувань за температури $40 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносної вологості $75 \pm 5\%$ і екстраполяції за межі періоду результатів досліджень в умовах



довгострокових випробувань за температури $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та відносної вологості $60 \pm 5\%$, підтвердити прогноз результатів стабільності для промислових серій.

Об'єктом досліджень було обрано готовий лікарський засіб Антраль, таблетки, вкриті оболонкою, дозуванням 0,2 г. Антраль належить до групи гепатопротекторних препаратів. Ефективний у лікуванні гострих і хронічних гепатитів різного генезу, цирозів печінки, сприяє зменшенню астеновегетативних порушень, покращує апетит, сон, зменшує диспепсичні явища тощо.

У процесі досліджень використано такі методи: УФ-спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія (ТШХ), високоефективна ТШХ (ВЕТШХ), статистичний аналіз результатів дослідження, екстраполяція за межі періоду довгострокових випробувань.

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.

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 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість $60 \pm 5\%$) і умов прискореного випробування (температура $40 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість $75 \pm 5\%$), прогножуючи 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 [3]. Дослідження стабільності в режимі реального часу протягом 24 міс для дослідних серій має бути продовжено після реєстрації і проведено вивчення стабільності протягом 36 місяців для промислових серій.

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. 1.

Таблиця 1

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

Номер серії	Період вивчення, міс	Показники якості						
		Опис	Іденти-фікація	Одно-рідність дозу-вання	Супровідні домішки		Розчинення	Кількісне визначення антралю
					Додаткова пляма	Будь-яка пляма		
		Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-коричневого кольору	УФ-спектро-фотометрія, ТШХ	Має витри-мувати 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
Температура 25 ± 2 °С, відносна вологість 60 ± 5%								
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	±0,194
Температура 40 ± 2 °С, відносна вологість 75 ± 5%								
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 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. 2.

Таблиця 2.

Дослідження впливу різних факторів на діючу речовину антраль

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 НСІ* (1 доба)	0,15	Відсутня
1 М НСІ* (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 ₂ O ₂ * (1 доба)	0,35	0,03
Температура 70 °С (5 діб)	0,11	Відсутня
Фотостабільність (5 діб)	0,09	Відсутня

Прим. * – Для можливості проведення прободготовки після дії відповідного фактору проби додатково висушувалися за температури 100°C 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.

References

1. Hureieva S. M., Kondratova Yu. A. Vyvchennia stabilnosti likarskoho zasobu antral, tabletky vkryti obolonkoiu. Farmatsevychnyi zhurnal, 2016, № 2, – S. 70–75.
2. Tykhonov O. I., Kovalova O. O. Doslidzhennia stabilnosti preparatu «Antysept-api» u protsesi zberihannia // Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2012. – Vyp. № 3 (10). – S. 88–90.
3. Neorhiievskiy V., Liapunov M., Bezuhla O. ta in. Nastanova z yakosti. Likarski zasoby. Vyprovuvannia stabilnosti. Nastanova 42-3.3.2004 – K.: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. – 2004.– 60 s.
4. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.

DOI 10.34132.mspc2025.01.08.20

Daria Sankova
Oleksandr Nevynskiy

STUDYING THE STABILITY OF THE DRUG ANTRAL

The task of modern analytical chemistry is to reliably and accurately analyze organic and inorganic substances, which is extremely important for pharmacy. One of the main indicators of the quality of medicines is stability, which ensures the preservation of their therapeutic properties for several years during storage.

Key words: analytical chemistry, chromatography, antral, tablets, active ingredient research, analysis, stability, physicochemical properties.

Відомості про автора / Information about the Author

Санькова Дар'я, студентка 226 групи спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», ЧНУ ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна. E-mail: sankovadasha2006@gmail.com

Sankova Daria, student of 226 group, specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy», Petro Mohyla National University, Mykolaiv, Ukraine. E-mail: sankovadasha2006@gmail.com

Невинський О. Г., кандидат технічних наук, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, ЧНУ ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна. E-mail: nevinsky54@ukr.net, ORCID: 0000-0002-7168-0299,

Nevynskiy O.G., PhD in Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Petro Mohyla National University, Mykolaiv, Ukraine. E-mail: nevinsky54@ukr.net

© Д. Санькова, О. Невинський
29.05.2025.

Стаття отримана редакцією

