

УДК 615.453.62:615.074:615.077

К. С. Бурдак<sup>1</sup>, Т. Г. Ярних<sup>2</sup>, М. І. Борщевська<sup>1</sup>, В. А. Коноваленко<sup>1</sup><sup>1</sup>ПАТ «Фармак»<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет

## ВИВЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВІ СУБСТАНЦІЇ АДЕМЕТІОНІНУ 1,4-БУТАНДИСУЛЬФОНАТУ

Невід'ємною частиною розробки складу та технології лікарського засобу є дослідження його стабільності. Це дозволяє підтвердити або спростувати правильність підбору допоміжних речовин, способу і умов одержання лікарського препарату, встановити оптимальні параметри і термін його зберігання. За допомогою методу Карла Фішера (ДФУ\*, 2.5.12) та рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29) було встановлено, що оптимальним середовищем отримання таблеток на основі адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату є температура 20 °С та вологість не вище 20 %. Саме такі умови дозволяють зберегти стабільність лікарського препарату за такими показниками як вміст води, визначення супровідних домішок, кількісне визначення та вміст S,S-ізомера протягом 12 місяців.

*Ключові слова:* адеметіоніну 1,4-бутандисульфонат; стабільність; термін зберігання; оптимальні умови

### ВСТУП

Лікарські засоби являють собою складні хімічні речовини як неорганічної, так і органічної природи, для контролю якості яких використовують комплекс аналітичних методів аналізу. Такі системи являють собою сукупність методів прямого потокового контролю, що дозволяє збільшити ефективність фармацевтичного виробництва і зменшити затрати [3, 9].

Аналітичні методи контролю починають застосовуватися на стадії розробки препаратів та продовжують використовуватися при серійному випуску лікарських засобів [5, 6]. Проте для забезпечення якості кінцевого продукту перевірку його відповідності специфікації необхідно здійснювати не тільки протягом усього виробничого циклу, а й у процесі дослідження стабільності [4, 7]. Саме постійний моніторинг якості лікарського засобу на всіх етапах виробництва дозволяє підібрати оптимальні умови його виробництва. Особливо якщо ми маємо справу з речовинами, чутливими до впливу вологи, температури тощо [1].

З літературних джерел відомо, що адеметіоніну 1,4-бутандисульфонат – речовина гігроскопічна [8]. Вологість середовища – це параметр, який визначає технологічний процес таблетування і є критичним показником при отриманні таблеток із гігроскопічних речовин, що чинить суттєвий вплив на основні параметри, всі стадії переробки і транспортування

порошків лікарських речовин. Вологість значно впливає на сипучість і, отже, точність дозування, здатність до пресування, продуктивність, довговічність таблетпресу [9].

В зв'язку з цим **метою нашої роботи** було вивчення стабільності таблеток на основі субстанції адеметіоніну 1,4-бутандисульфонату. В ході проведення даного дослідження перед нами були поставлені наступні **завдання**:

- дослідити вплив вологості середовища, температури та вмісту води в одержаних зразках таблеток на їх фармакотехнологічні і хімічні властивості;
- вивчити стабільність таблеток впродовж 12 місяців зберігання при різних умовах у порівнянні з референтним препаратом.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчали серії 20515 (зразок № 1), серії 10314 (зразок № 2), серії 10513 (зразок № 3) та серії 11113 (зразок № 4) та референтний препарат «Гептрал» фірми Abbott, Італія.

Вміст води в досліджуваних зразках визначали методом Карла Фішера (ДФУ\*, 2.5.12). Визначення проводили з 10 розтертих таблеток. Зважували 60,0 мг зразка і розчиняли в суміші формамід Р-метанол Р (1 : 1).

Визначення супровідних домішок проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ\*, 2.2.29). Прилад для вимірювання Agilent 1200 із спектрофотометричним детектором [2] (рис. 1).

© Бурдак К. С., Ярних Т. Г., Борщевська М. І., Коноваленко В. А., 2016

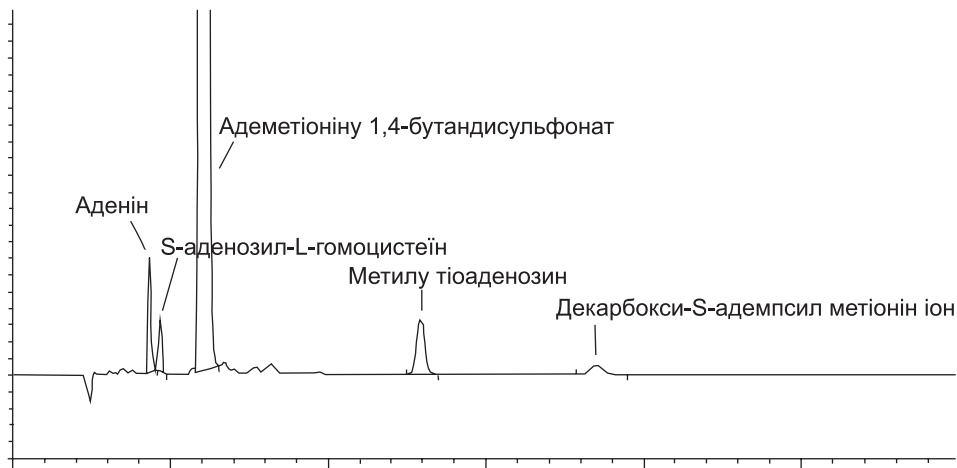


Рис. 1. Типова хроматограма випробовуваного розчину.

Загальну суму домішок визначали за сумою ідентифікованих та неідентифікованих домішок. Вміст домішок має бути наступним:

- Аденін – не більше 0,5 %.
- Метил тіаденозин – не більше 1,5 %.
- S-Аденозил-L-гомоцистеїн – не більше 0,5 %.
- Декарбоксі-S-адемпсилметіонін іон – не більше 1,5 %.
- Домішка з відносним часом утримування близько 1,2 – не більше 0,5 %.
- Кожної неідентифікованої домішки – не більше 0,1 %.
- Сума домішок – не більше 3,0 %.

Кількісне визначення також проводили методом рідинної хроматографії (ДФУ\* 2.2.29) [2]. Прилад для вимірювання Agilent 1200 із спектрофотометричним детектором (рис. 2).

Вміст S,S-ізомера має бути не менше 65 %. Вміст адеметіоніну 1,4-бутандисульфату в одній таблетці має бути від 380 мг до 420 мг в перерахунку на середню масу таблетки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так як вологість середовища при виробництві та залишкова вологість у препараті відіграє ключову роль у збереженні хімічних та біологічних властивостей препарату та його стабільності, було проведено ви-

значення кількості води при різних технологічних умовах отримання таблеток (табл. 1). Оскільки кількість води у досліджуваних зразках при заданій вологості та при зміні температурного режиму практично не змінювалася, нижче представлені результати, одержані за різної вологості.

Як бачимо, чим менша вологість середовища на момент виготовлення таблеток, тим менший вміст води у таблетці як на початку, так і протягом 12 місяців дослідження стабільності. Дані аналізу інших показників якості таблеток представлені нижче (табл. 2).

З наведених вище результатів бачимо, що зразки № 1 та № 2 одержані при вологості 15 % і 20 % відповідно і найбільш наближені до референтного препарату (зразок № 5). Це свідчить про те, що саме такі умови є оптимальними, за яких кількісний вміст, S,S-ізомер, вміст води у таблетці та сума домішок як на момент виготовлення, так і протягом 12 місяців знаходяться у встановлених межах. Що стосується інших зразків, то вологість середовища вище 20 % при одержанні препарату негативно впливає на стабільність лікарського засобу. Адже вона призводить до збільшення вмісту води у таблетці, що є, в свою чергу, причиною падіння кількісного вмісту та збільшення кількості домішок.

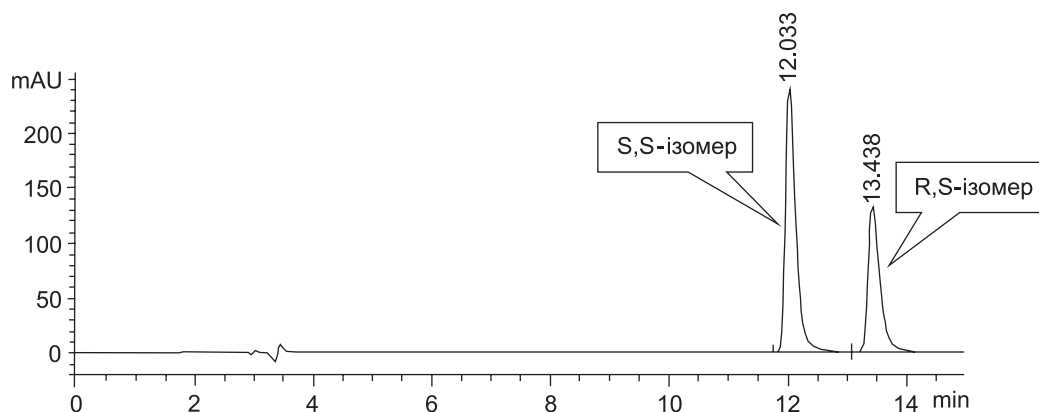


Рис. 2. Типова хроматограма випробовуваного розчину.

Таблиця 1

**ВПЛИВ ВОЛОГОСТІ СЕРЕДОВИЩА ОДЕРЖАННЯ ТАБЛЕТОК НА ВМІСТ ВОДИ  
ТА ЗОВНІШНІЙ ВИГЛЯД ПРЕПАРАТУ**

Зразок, №	Серія препарату	Вологість середовища	Вміст води у досліджуваному зразку на момент виготовлення	Вміст води у досліджуваному зразку в процесі дослідження стабільності				Зовнішній вигляд досліджуваного зразка через 12 міс. зберігання
				3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	
1	20515	15 %	3,5 %	3,7 %	3,8 %	3,8 %	–	Таблетка вкрита плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору овальної форми, без тріщин, ушкоджень та набухання.
2	10314	20 %	4,2 %	4,3 %	4,3 %	4,4 %	4,4 %	Таблетка вкрита плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору овальної форми, без тріщин, ушкоджень та набухання.
3	10513	30 %	5,0 %	5,5 %	5,7 %	5,7 %	5,9 %	Таблетка вкрита плівковою оболонкою світло-жовтого кольору з помітними тріщинами на поверхні, всередині – однорідна в'язка маса жовтуватого відтінку.
4	11113	40 %	5,7 %	5,9 %	6,0 %	6,3 %	6,4 %	Таблетка вкрита плівковою оболонкою світло-жовтого кольору з помітними тріщинами на поверхні, всередині – однорідна в'язка маса коричневого кольору.

Таблиця 2

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЗРАЗКІВ ІЗ РЕФЕРЕНТНИМ  
ПРЕПАРАТОМ ГЕПТРАЛ**

Зразок, №	Серія препарату	Кількісне визначення адеметіоніну (від 380 мг до 420 мг) і S,S-ізомера (не менше 50 %)					Супровідні домішки (сума домішок) не більше 3,0 %				
		на момент виготовлення	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.	на момент виготовлення	3 міс.	6 міс.	9 міс.	12 міс.
1	20515	410,0 70,0	405,0 69,0	400,6 68,5	396,0 65,7	–	1,5	1,7	1,9	2,2	-
2	10314	411,1 70,7	410,0 63,3	400,0 63,4	395,0 62,0	392,0 55,0	1,82	1,9	2,0	2,2	2,5
3	10513	402,0 60,0	400,0 57,0	397,0 52,1	393,0 49,2	387,0 47,3	2,0	2,4	2,5	2,7	2,9
4	11113	400,0 60,0	403,0 55,0	385 52,0	380 47,0	380 45,0	2,2	2,4	2,6	2,9	3,0
5	Гептрал	407,0 72,0	405,0 70,0	405,0 69,0	403,0 67,0	400,0 65,0	1,5	1,7	1,8	1,9	2,0

**ВИСНОВКИ**

Вивчена стабільність таблеток із адеметіоніну 1,4-бутандисульфوناتом протягом 12 місяців у порівнянні з референтним препаратом «Гептрал».

Встановлено, що вологість середовища та вміст води у препараті впливають на інші показники якості

таблеток – кількісний вміст адеметіоніну, S,S-ізомер, сума домішок.

Доведено, що оптимальними умовами одержання таблеток є температура 20 °С та вологість, не вище 20 %. Саме за цих умов як на момент виготовлення, так і в процесі зберігання вміст води у таблетці,

кількісний вміст адеметіоніну, S,S-ізомер, сума домішок знаходяться в межах норм, зазначених вище.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ  
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Георгиевский В. П. Руководство по качеству 42-3.3 : 2004. Лекарственные средства. Испытания стабильности / В. П. Георгиевский, Н. А. Ляпунов. – К.: Морион, 2004.
2. Державна фармакопея України. – Х.: ПІРЕГ, 2001. – Вид. 1. – 532 с.
3. Спектральные методы для контроля качества фармацевтических производств // Фармац. отрасль. – 2011. – № 3 (26). – С. 72-76.
4. Bajajh S. Stability Testing of Pharmaceutical Products / S. Bajajh, D. Singla, N. Sakhuja // J. of Applied Pharmac. Sci. – 2012. – № 2. – С. 129-138.
5. Khan W. Characterization, thermal stability studies, and analytical method development of Paromomyc in for formulation development / W. Khan, K. Neeraj // Drug Test Analysis. – 2011. – № 3. – С. 363-372.
6. Perumal O. Role of Preformulation in Development of Solid Dosage Forms [Електронний ресурс] / O. Perumal, S. Podaralla // John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved. – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470571224.pse363/abstract>.
7. Stability testing of active substances and pharmaceutical products [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2006. – Режим доступу до ресурсу: [http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS06\\_179\\_StabilityGuidelineSept06.pdf](http://www.who.int/medicines/services/expertcommittees/pharmprep/QAS06_179_StabilityGuidelineSept06.pdf).
8. World Intellectual Property Organization International Bureau A61K 9/28 Process for the preparation of tablets comprising s-adenosylmethionine / V. Mancini; International Filing Date: 18.10.2002. International Publication Date: 30.05.2003.
9. Zanowiak P. Pharmaceutical Dosage Forms [Електронний ресурс] / P. Zanowiak, V. Loyd // Wiley-VCH. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a19\\_241.pub2/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.a19_241.pub2/abstract).

**УДК 615.453.62:615.074:615.077****Е. С. Бурдак, Т. Г. Ярних, М. И. Борщевская, В. А. Коноваленко****ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТАБЛЕТОК НА ОСНОВЕ СУБСТАНЦИИ АДЕМЕТИОНИНА****1,4-БУТАНДИСУЛЬФОНАТА**

Неотъемлемой частью разработки состава и технологии лекарственного средства является исследование его стабильности. Это позволяет подтвердить или опровергнуть правильность подбора вспомогательных веществ, способа и условий получения лекарственного препарата, установить оптимальные параметры и срок его хранения. С помощью метода Карла Фишера (ГФУ\* 2.5.12) и жидкостной хроматографии (ГФУ\* 2.2.29) было установлено, что оптимальной средой получения таблеток на основе адеметионина 1,4-бутандисульфоната является температура 20 °С и влажность не выше 20 %. Именно такие условия позволяют сохранить стабильность лекарственного препарата по таким показателям как содержание воды, определение сопроводительных примесей, количественное определение и содержание S, S-изомера в течение 12 месяцев.

**Ключевые слова:** адеметионина 1,4-бутандисульфонат; стабильность; срок хранения; оптимальные условия

**UDC 615.453.62:615.074:615.077****К. S. Burdak, T. H. Yarnykh, M. I. Borshchevska, V. A. Konovalenko****STUDYING OF STABILITY OF TABLETS ON THE BASIS OF THE SUBSTANCE ADEMETIONINE****1,4-BUTANDISULFONATE**

The essential part of development of composition and technology of medicines is research of its stability. It allows to assert and to overbear accuracy of choosing of adjuncts, ways and conditions of getting a medicinal drug, to lay down definitive parameters and expiry date. By using the Karl Fischer method (SPhU\* 2.5.12) and liquid chromatography (SPhU\* 2.2.29) it was found that the optimal environment for production of tablets on the basis of ademetionine 1,4-butandisulfonate is 20 °C and the humidity must be no more than 20 %. These very conditions make possible to save the stability of medicinal drug according to such parameters as water contents, determination of accompanying impurities, quantitative determination and contents of S,S-isomere within 12 months.

**Key words:** ademetionine 1,4-butandisulfonate; stability; optimum conditions

Адреса для листування:  
61118, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 17.05.2016 р.