

В. Л. ШЕВИНА<sup>1</sup>, Н. В. ХОХЛЕНКОВА<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

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

**Метою роботи** є проведення дослідження довгострокової та прискореної стабільності таблеток «Уронефрон».

**Результати.** Наведені результати вивчення стабільності таблеток «Уронефрон» для 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 в умовах довгострокових випробувань за температури  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  та відносної вологості  $(60 \pm 5)\%$ . Проведено дослідження з вивчення фотостабільності препарату.

**Висновки.** Доведена відповідність лікарського препарату вимогам специфікації з плином часу під впливом температури, вологості і світла.

*Ключові слова:* таблетки «Уронефрон»; термін придатності; умови зберігання; стабільність; фотостабільність

V. L. SHEVINA, N. V. KHOHLENKOVA, M. I. BORSHCHEVSKA, V. A. KONOVALENKO

### RESEARCH STABILITY OF “URONEFRON” TABLETS

The study of medicines stability is one of the fundamental issues in quality assurance system. In accordance with developed countries current legislation, the rules of Good Manufacturing Practice, one of the responsibilities of the manufacturer is study of stability, which must be carried out at the stage of active substance and medication development.

**Aim.** To conduct a study of long-term and accelerated stability of tablets “Uronefron”.

**Results.** The article presents the stability study results of “Uronefron” tablets for three experimental batches for 6 months under accelerated tests at the temperature of  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  and relative humidity of  $(75 \pm 5)\%$  and under conditions of long-term tests at the temperature of  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  and relative humidity of  $(60 \pm 5)\%$ . A study was conducted to investigate the photostability of the medicine.

**Conclusions.** It is confirmed the compliance of the medicinal drug with the requirements of the specification over time under the influence of temperature, humidity and light.

*Key words:* “Uronefron” tablets; shelf life; storage conditions; stability; photostability

В. Л. ШЕВИНА, Н. В. ХОХЛЕНКОВА, М. И. БОРЩЕВСКАЯ, В. А. КОНОВАЛЕНКО

### ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

**Целью работы** является проведение исследования долгосрочной и ускоренной стабильности таблеток «Уронефрон».

**Результаты.** В статье представлены результаты изучения стабильности таблеток «Уронефрон» для трех опытно-промышленных серий в течение 6 мес. в условиях ускоренных испытаний при температуре  $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $(75 \pm 5)\%$  и в условиях долгосрочных испытаний при температуре  $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $(60 \pm 5)\%$ . Проведено исследование по изучению фотостабильности препарата.

**Выводы.** Доказано соответствие лекарственного препарата требованиям спецификации с течением времени под воздействием температуры, влажности и света.

*Ключевые слова:* таблетки «Уронефрон»; срок годности; условия хранения; стабильность; фотостабильность

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Вивчення стабільності лікарських засобів є одним з основоположних питань системи забезпечення якості. Відповідно до діючого законодавства розвинених країн світу, правил Належної виробничої практики одним з обов'язків виробника є дослідження стабільності, яке необхідно здійснювати вже на етапі розробки активної речовини та лікарського препарату [1].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Стабільність – це показник якості лікарських препаратів, який забезпечує збереження 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.

## ВИМОГИ СПЕЦИФІКАЦІЇ ДЛЯ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

Назва показника	Допустимі межі	Методи контролю
Опис	Таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою темно-зеленого кольору	Візуально
Ідентифікація флавоноїди	На хроматограмі випробовуваного розчину мають виявлятися плями на рівні плям на хроматограмі розчину порівняння. Допускається наявність інших плям на хроматограмі випробовуваного розчину	ДФУ, 2.2.27
Середня маса	Від 0,448875 г до 0,496125 г (0,4725 г $\pm$ 5 %)	ДФУ, 2.9.5
Розпадання	Не більше 30 хв	ДФУ, 2.9.1
Аеросил	Не більше 3,0 %	ДФУ, с. 531
Мікробіологічна чистота	Критерій прийнятності: в 1 г препарату допускається не більше $10^4$ аеробних мікроорганізмів (ТАМС) і не більше $10^2$ дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС), не більше $10^2$ КУО грамнегативних бактерій толерантних до жовчі в 1 г Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г Відсутність <i>Salmonella</i> в 10 г	ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення сума флавоноїдів	Не менше 0,8 % в перерахунку на рутин	ДФУ, 2.2.25

Згідно з чинним законодавством для подачі на державну реєстрацію готового лікарського засобу досє на препарат має бути сформоване у СТД (Common Technical Documentation) форматі. Вивчення стабільності ЛЗ – це невід’ємна частина СТД формату [2].

## ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Розробка офіційної програми дослідження стабільності лікарського засобу повинна ґрунтуватися на знанні поведінки і властивостей діючої речовини, а також на досвіді, набутому при клінічних дослідженнях лікарського препарату. У програмі випробувань повинні бути вказані можливі зміни при зберіганні лікарського засобу та наведене логічне обґрунтування вибору характеристик, які підлягають випробуванням при офіційних дослідженнях стабільності.

Вибір умов проведення випробувань ґрунтується на аналізі впливу кліматичних умов у трьох регіонах світу: Європі, Японії і США. Середня кінетична температура в будь-якому регіоні світу може бути розрахована на підставі кліматичних даних, а світ може бути розділений на чотири кліматичні зони I-IV (помірний клімат, середземноморський клімат, жаркий сухий клімат або жаркий із помірною відносною вологістю, дуже жаркий/вологий клімат) [1].

Програми вивчення стабільності таблеток «Уронефрон» розроблялись для кліматичних зон I і II: довгострокове вивчення при умовах: температура – (25  $\pm$  2) °С, відносна вологість – (60  $\pm$  5) % та прискорене вивчення стабільності при умовах: температура – (40  $\pm$  2) °С, відносна вологість – (75  $\pm$  5) % [3, 4].

## ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи було продемонструвати відповідність лікарського препарату вимогам специфікації з плином часу під впливом різних факторів навколишнього середовища, таких як температура, вологість і світло, а також встановити рекомендовані умови і термін зберігання.

## ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджувались три дослідно-промислові серії лікарського засобу таблеток «Уронефрон», вкритих оболонкою. Зразки препарату аналізували через 3 місяці, 6 місяців, 9 місяців, 12 місяців, 18 місяців, 24 місяці та 27 місяців у відповідності до вимог Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonized Tripartite Guideline [5]. Зразки досліджувались у процесі зберігання за допомогою фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних і біологічних методів. Визначали наступні показники: опис, ідентифікацію, середню масу, розпадання, вміст аеросилу, мікробіологічну чистоту та кількісне визначення. Всі методики відповідають ДФУ [6].

Дослідження довгострокової та прискореної стабільності проводили згідно з вимогами специфікації на таблетки «Уронефрон», представлених у табл. 1.

У табл. 2 представлені результати досліджень довгострокової стабільності, що охоплюють фізико-хімічні та мікробіологічні дослідження трьох дослідно-промислових серій таблеток «Уронефрон».

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН» В УМОВАХ ДОВГОСТРОКОВОГО ЗБЕРІГАННЯ

Найменування ЛЗ		Таблетки «Уронефрон»		Найменування субстанції		Сухий екстракт з 9 рослин			
Серія		10715, 20715, 30715		Фірма-виробник субстанції		Alban Muller International, France			
Термін придатності		2 роки		Умови зберігання ЛЗ		ДЗ - ну 25 °С ± 2 та (60 ± 5) % RH			
МКЯ, згідно з якою проведений аналіз		Проект МКЯ таблеток «Уронефрон»		Пакувальний матеріал		По 10 таблеток у блистері			
Серія	Дата переконтролю	Періодичність контролю, міс.	опис	ідентифікація	середня маса таблеток	розпадання	аеросил	мікробіологічна чистота	кількісне визначення суми флавоноїдів
10715	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,470	22	2,5	Відповідає	1,0
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,471	22	2,5	Відповідає	1,0
	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,470	21	2,5	Відповідає	1,0
	11.04.2016	9	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,5	Відповідає	0,9
	10.07.2016	12	Відповідає	Відповідає	0,471	21	2,5	Відповідає	1,0
	16.01.2017	18	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,5	Відповідає	1,0
	03.07.2017	24	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,5	Відповідає	1,0
	09.10.2017	27	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,5	Відповідає	1,0
	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,471	23	2,6	Відповідає	1,0
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,1
20715	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,473	22	2,6	Відповідає	1,1
	11.04.2016	9	Відповідає	Відповідає	0,474	22	2,6	Відповідає	1,0
	10.07.2016	12	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,0
	16.01.2017	18	Відповідає	Відповідає	0,473	21	2,6	Відповідає	1,0
	03.07.2017	24	Відповідає	Відповідає	0,473	21	2,6	Відповідає	1,0
	09.10.2017	27	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,0
	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,475	22	2,6	Відповідає	1,0
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,0
	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,473	21	2,6	Відповідає	1,0
	11.04.2016	9	Відповідає	Відповідає	0,471	20	2,6	Відповідає	1,0
30715	10.07.2016	12	Відповідає	Відповідає	0,475	20	2,6	Відповідає	0,9
	16.01.2017	18	Відповідає	Відповідає	0,474	20	2,6	Відповідає	0,9
	03.07.2017	24	Відповідає	Відповідає	0,474	20	2,6	Відповідає	0,9
	09.10.2017	27	Відповідає	Відповідає	0,475	21	2,6	Відповідає	0,9

Таблиця 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ СТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН» В УМОВАХ ПРИСКОРЕНОГО ЗБЕРІГАННЯ

Найменування ЛЗ	Таблетки «Уронефрон»	Найменування субстанції	Сухий екстракт з 9 рослин							
Серія	10715, 20715, 30715	Фірми-виробник субстанції	Alvan Muller International, France							
Термін придатності	2 роки	Умови зберігання ЛЗ	ПЗ – н/у 40 °С ± 2 та (75 ± 5) % RH							
МКЯ, згідно з якою проведений аналіз	Проект МКЯ таблеток «Уронефрон»	Пакувальний матеріал	по 10 таблеток у блистері							
		Вимоги МКЯ								
Серія	Дата перекontroлю	Періодичність контролю, міс	опис	ідентифікація	середня маса таблеток	роздавання	аеросил	мікробіологічна чистота	кількісне визначення	
									має відповідати вимогам	ТШХ
10715	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,470	22	2,5	Відповідає	1,0	
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,471	22	2,5	Відповідає	1,0	
	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,470	21	2,5	Відповідає	1,0	
20715	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,471	23	2,6	Відповідає	1,0	
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,1	
	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,473	22	2,6	Відповідає	1,1	
30715	01.07.2015	0	Відповідає	Відповідає	0,475	22	2,6	Відповідає	1,0	
	05.10.2015	3	Відповідає	Відповідає	0,472	21	2,6	Відповідає	1,0	
	04.01.2016	6	Відповідає	Відповідає	0,473	21	2,6	Відповідає	1,0	

Таблиця 4

## РЕЗУЛЬТАТИ ФОТОСТАБІЛЬНОСТІ ТАБЛЕТОК «УРОНЕФРОН»

Найменування ЛЗ	Таблетки «Уронефрон»	Умови зберігання ЛЗ	Зазальна світлова експозиція 1,2 млн лк-ч				
Закладено на дослідження	16.01.2017		Енергетична експозиція в близькій УФ області 200 Вт-ч/м <sup>2</sup>				
Дата початку аналізу	23.01.2017	Пакувальний матеріал	По 10 таблеток у блистері				
МКЯ, згідно з якою проведений аналіз	Проект МКЯ таблеток «Уронефрон»	Вимоги проекту МКЯ					
Номер серії	Опис	Ідентифікація	Середня маса таблеток	Розпадання	Аеросил	Мікробіологічна чистота	Кількісне визначення (сума флавоноїдів)
30715	Д	Відповідає	0,474	21	2,6	Відповідає	0,9
	К	Відповідає	0,474	20	2,6	Відповідає	0,9

Дані табл. 2 підтверджують, що впродовж двох років зберігання в первинному пакуванні при температурі  $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$  та відносній вологості повітря  $(60 \pm 5) \%$  три досліджувані серії таблеток «Уронефрон» показали постійність складу впродовж усього досліджуваного періоду. Кількісні та якісні показники якості препарату були в межах прийнятних нормувань. Упаковка забезпечила належний захист препарату від зовнішнього впливу, а мікробіологічні показники не змінювались і повністю відповідали вимогам специфікації.

Результати дослідження довгострокової стабільності свідчать про раціональність складу і технології виготовлення препарату. Допоміжні речовини підібрані відповідно до технологічного призначення, фізико-хімічних і функціональних характеристик.

Також було досліджено прискорену стабільність для оцінки впливу короточасних відхилень від умов зберігання, що можуть виникнути при транспортуванні. Результати випробувань представлені в табл. 3, з даних якої видно, що впродовж шести місяців зберігання при температурі  $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$  та відносній вологості повітря  $(75 \pm 5) \%$  розроблена нами таблетка «Уронефрон» залишається стабільною.

Для підтвердження правильності вибору пакування ми проводили дослідження з фотостабільності у відповідності до ICH Topic Q1B (Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products).

Зразки піддавалися впливу світла впродовж 7 діб. Загальна світлова експозиція складала

1,2 млн лк  $\times$  год. Енергетичне навантаження на препарат у ближній ультрафіолетовій області складало  $200 \text{ Вт} \times \text{год}/\text{м}^2$ . Отримані в ході випробувань фотостабільності результати аналізу за критичними фізико-хімічними характеристиками показали відсутність будь-яких змін у випробуваному препараті. Встановлено, що препарат є фотостабільним. Результати досліджень представлені в табл. 4.

На підставі отриманих даних для таблеток «Уронефрон» встановлені такі умови зберігання:

- не потребує спеціальних умов зберігання;
- пропонується термін придатності препарату складає 2 роки.

#### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Проведено дослідження довгострокової та прискореної стабільності таблеток «Уронефрон».
  2. Доведена відповідність лікарського препарату вимогам специфікації з плином часу під впливом температури, вологості і світла.
  3. Доведено стабільність препарату в запропонованій упаковці впродовж двох років зберігання.
  4. Встановлені рекомендовані умови і термін зберігання.
  5. Проведені фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні і біологічні дослідження таблеток «Уронефрон», результати досліджень включені до проекту МКЯ на препарат.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Настанова 42–3.3.2004 / В. П. Георгієвський, М. О. Ляпунов, О. П. Безугла та ін. – К. : МОЗ України, 2004. – 60 с.
2. Тихонов, О. І. Дослідження стабільності препарату «Антисептапі» у процесі зберігання / О. І. Тихонов, О. О. Ковальова // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики*. – Вип. № 3 (10). – Запоріжжя, 2012. – С. 88–90.
3. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : 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. – EMA. – 2006. – 17 p.
5. World Health Organization WHO Technical Report Series // *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*. – 2009. – Vol. 953. – 130 p.
6. *Stability Testing of New Drug Substances and Products*. ICH Harmonized Tripartite Guideline // ICH Expert Working Group. – Geneva, 1993. – 42 p.

#### REFERENCES

1. Heorhiievskiy, V. P., Liapunov, M. O., Bezugla, O. P. et al. (2004). *Nastanova z yakosti. Likarski zasoby. Vyprobuvannia stabilnosti. Nastanova 42–3.3.2004*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 60.
2. Tykhnov, O. I., Kovalova, O. O. (2012). *Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky*, 3 (10). Zaporizhzhia, 88–90.

3. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2 edition.* (2015). Kharkiv: Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1, 1128.
4. *ICH Topic Q1E Evaluation of Stability Data. August 2003 CPMP/ICH/420/02* (2006). EMA, 17.
5. World Health Organization WHO Technical Report Series (2009). *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*, 953, 130.
6. *Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonized Tripartite Guideline.* (1993). *ICH Expert Working Group.* Geneva, 42.

Адреса для листування:

04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел. (044) 417-10-55. E-mail: v.shevina@farmak.ua.

ПАТ «Фармак»

Шевіна В. Л. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8888-3132>)

Хохленкова Н. В. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1676-7591>)

Борщевська М. І. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7840-0096>)

Коноваленко В. А. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1416-7165>)

Надійшла до редакції 26.09.2017 р.