

УДК 615.453.6-078

Г.С. ИБАДУЛЛАЕВА

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТАБЛЕТОК ЭКСКАИР



Ибадуллаева Г.С.

**Цель исследования** – изучение стабильности и определение срока хранения таблеток Экскаир при длительном хранении в естественных условиях (long-term/real time testing).

**Материал и методы.** Были получены извлечения биологически активных веществ из корневищ Аира болотного и цветков Календулы лекарственной. Выбрана технология углекислотной экстракции, заключающаяся в обработке сырья углерода диоксидом (CO<sub>2</sub>) в докритических условиях, позволяющая извлекать в высокой концентрации необходимые липофильные вещества. На основе полученных экстрактов разработана твердая лекарственная форма – таблетки. Исследование стабильности таблеток Экскаир проведено на трех опытно-промышленных сериях, полученных в условиях ТОО «Производство лекарственных препаратов «ЖАНАФАРМ». Испытания проводились в первичной потребительской таре (контурная-безъячейковая упаковка из бумаги с полиэтиленом). Условия и регламент периодичности проведения испытаний: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяцев, температура хранения 25±2°C, относительная влажность 60±5%. Определяли следующие показатели качества: описание, идентификация, средняя масса, отклонения от средней массы, однородность дозирования, прочность на истирание, распадаемость, микробиологическая чистота, количественное определение активных веществ: терпенов (камфоры, β-пинена), каротиноидов в пересчете на β-каротин, кислоты аскорбиновой.

**Результаты и обсуждение.** Представлены результаты определения стабильности, охватывающие комплекс показателей, полученных при физико-химических и микробиологических испытаниях в соответствии со спецификацией.

На протяжении 2-х лет препарат в первичной упаковке показал постоянство состава. Качественные и количественные характеристики показателей качества находились в пределах допустимых норм.

Первичная упаковка обеспечивала надлежащую защиту препарата от внешних воздействий, микробиологические характеристики не изменялись и полностью соответствовали требованиям спецификации стабильности.

**Выводы.** Установлено, что числовые значения параметров качества в соответствии со спецификацией стабильности, находились в пределах допустимых норм на протяжении всего срока эксперимента (24 месяца). На основании проведенных исследований установлено, что таблетки Экскаир сохраняют постоянство состава в течение 24 месяцев в контурной безъячейковой упаковке из бумаги с полиэтиленом при хранении в заданных условиях: температура 25±2°C, относительная влажность 60±5%.

**Ключевые слова:** экстракты, таблетки, стабильность, параметры качества.

Для ссылки: Ибадуллаева Г.С. Исследование стабильности таблеток Экскаир // Журн. Медицина. – 2015. – №4 (154). – С. 102-106

Применение лекарственных средств в медицине и фармации, наряду с эффективностью и безопасностью использования при различных нозологиях, предъявляет повышенные фармакопейные требования к их качеству [1]. Лекарственные препараты в процессе хранения должны сохранять свои свойства, поэтому стабильность является одним из основных требований, предъявляемых к качеству лекарственных препаратов [2-9]. Исследования проводятся путем оценки свойств (физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических) в течение заданного времени.

Цель исследования – изучение стабильности и определение срока хранения таблеток Экскаир при длительном хранении в естественных условиях (long-term/real time testing).

### Материал и методы

Исследования стабильности таблеток Экскаир проведены на трех опытно-промышленных сериях, получен-

ных в ТОО «Производство лекарственных препаратов «ЖАНАФАРМ». Испытания проводились в упаковке для реализации (контурная безъячейковая упаковка из бумаги с полиэтиленом по ТУ 9572-037-11624078-99). Условия и регламент периодичности проведения испытаний: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца, температура хранения 25±2°C, относительная влажность (RH) (60±5)%.

### Результаты и обсуждение

В таблице представлены результаты определения стабильности, охватывающие комплекс показателей, полученных при физико-химических и микробиологических испытаниях, представленных в соответствии со спецификацией стабильности. Показатели качества: описание, идентификация, средняя масса, отклонения от средней массы, однородность дозированных единиц, прочность на истирание, распадаемость, микробиологическая чистота, количественное содержание активных веществ: (камфоры,

**Контакты:** Галия Саруарқызы Ибадуллаева, PhD, докторант КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 (727)245-67-68, e-mail: arujan-d@mail.ru

**Contact:** Galiya Saruarkyzy Ibadullaeva. PhD-doctoral candidate of KazNMU named after S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Phone +7(727)245-67-68, e-mail: arujan-d@mail.ru

Таблица 1 – **Опытно-промышленные серии таблеток Эскаир для исследования стабильности**

№ серии	Размер серии	Дата производства	Регламентируемое время исследования (месяцы)
050313	49,9 кг	5 марта 2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
100313	50,0 кг	10 марта 2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.
150313	51,9 кг	15 марта 2013 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24.

β-пинена), каротиноиды в пересчете на β-каротин, кислота аскорбиновая.

На протяжении 2-х лет при температуре 25±2°C и относительной влажности 60±5% препарат в первичной упаковке показал постоянство состава за исследуемый период, качественные и количественные характеристики показателей качества находились в пределах допустимых норм.

Таблица 2 – **Результаты исследования стабильности таблеток Эскаир**

Температура: 25±2°C		Серия 100313						
Относительная влажность: (60±5)%		Дата начала испытаний 10.03.13 г.						
Упаковка – контурная безъячейковая по ТУ 9572-037-11624078-99		Дата окончания испытаний 10.03.15 г.						
		Месяцы						
		1	3	6	9	12	18	24
Описание	Таблетки кремового цвета, плоско-цилиндрической формы с риской и фаской, с незначительными вкраплениями	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удержания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика камфоры (β-пинен, каротиноиды) на хроматограмме раствора сравнения. Качественная реакция на кислоту аскорбиновую	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
		соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса	Средняя масса таблеток от 0,580 до 0,629 г. Отклонение от средней массы у 18 из 20 таблеток допускается не более ±5%, у 2 из 20 таблеток – не более ±10%	0,59	0,60	0,60	0,59	0,61	0,60	0,60
Распадаемость, мин	Не более 15 мин в воде Р в мин	9	8	7	8	9	9	8
Истираемость	Не более 1% в процентах	0,4	0,5	0,4	0,7	0,6	0,5	0,4
Устойчивость к раздавливанию	Не менее 3,5 Н	3,8	3,9	4,1	4,0	3,8	3,9	4,1
Аэросил	Не более 5,5% в процентах	2,4	2,3	2,4	2,2	2,3	2,5	2,2
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 10 <sup>3</sup> бактерий, 10 <sup>2</sup> дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается в 1 г препарата наличие E. coli. (ГФ РК I, т.1.2.6.12, 2.6.13) (Кат. 3А)	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение: содержание	– камфоры	0,91	0,82	0,91	0,90	0,90	0,89	0,90
	– β-пинена	0,920	0,900	0,910	0,900	0,880	0,900	0,880
	– каротиноиды в пересчете на β-пинен	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб
	– кислота аскорбиновая	от 0,045 до 0,055 г/таблетках	0,0494	0,0494	0,0492	0,0491	0,0490	0,0491

Упаковка обеспечивала надлежащую защиту препарата от внешних воздействий, микробиологические характеристики не изменялись и полностью соответствовали требованиям спецификации стабильности.

Результаты исследования стабильности свидетельствуют о рациональности состава препарата, оптимальности технологии получения. Вспомогательные вещества подобраны в соответствии с технологическим назначением

физико-химическими и функциональными характеристиками.

Исследования стабильности таблеток Экскаир 0,6 г проведены в соответствии с рекомендациями и требованиями нормативных документов МЗ РК, ICH Q1, результаты представлены в таблицах 2–4.

### Выводы

1. Исследование стабильности таблеток Экскаир про-

Таблица 3 – Результаты исследования стабильности таблеток Экскаир

Температура: 25±2°C		Серия 100313						
Относительная влажность: (60±5)%		Дата начала испытаний 10.03.13 г.						
Упаковка – контурная безъячейковая по ТУ 9572-037-11624078-99		Дата окончания испытаний 10.03.15 г.						
Показатели	Нормы отклонения	Месяц					18	24
		0	3	6	9	12		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Описание	Таблетки кремового цвета, плоско-цилиндрической формы с риской и фаской, с незначительными вкраплениями	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удержания основного пика должно совпадать с временем удерживания пика камфоры (β-пинен, каротиноиды) на хроматограмме раствора сравнения. Качественная реакция на кислоту аскорбиновую	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
		соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса	Средняя масса таблеток от 0,580 до 0,629 г. Отклонение от средней массы у 18 из 20 таблеток допускается не более ±5%, у 2 из 20 таблеток – не более ±10%.	0,60	0,59	0,59	0,60	0,61	0,59	0,60
Распадаемость, мин	Не более 15 мин в воде Р в мин	25	24	22	23	25	24	25
Истираемость	Не более 1% в процентах	0,4	0,5	0,4	0,7	0,6	0,5	0,4
Устойчивость к раздавливанию	Не менее 3,5 Н	3,8	3,9	4,1	4,0	3,8	3,9	4,1
Аэросил	Не более 5,5% в процентах	2,4	2,3	2,4	2,2	2,3	2,5	2,2
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 10 <sup>3</sup> бактерий, 10 <sup>2</sup> дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается в 1 г препарата наличие E. coli. (ГФ РК I, т.1.2.6.12, 2.6.13) (Кат. 3А)	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение: содержание	– камфоры	0,90	0,88	0,91	0,94	0,93	0,90	0,90
	– β-пинена	0,920	0,900	0,910	0,900	0,880	0,900	0,880
	– каротиноиды в пересчете на β-пинен	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8,5·10 <sup>-4</sup> мг/таб
	– кислота аскорбиновая	0,0494	0,0494	0,0492	0,04091	0,0490	0,0409	0,0490

ведено в режиме (long-term) – долгосрочных испытаний на трех опытно-промышленных сериях, полученных в ТОО «Производство лекарственных препаратов «ЖАНАФАРМ» в контурной безъячейковой упаковке.

2. Условия проведения испытаний лекарственного средства: соответствует надлежащим требованиям и рекомендациям нормативных документов МЗ РК, ICH Q1, температура хранения 25±2°C, относительная влажность – (60±5)%.

3. Установлено, что числовые значения параметров качества в соответствии со спецификацией стабильности находились в пределах допустимых норм.

4. На основании проведенных исследований установлено, что препарат таблетки Экскаир 0,6 г сохраняет постоянство состава и соответствие требованиям к качеству в течение 24 месяцев в контурной безъячейковой упаковке из бумаги с полиэтиленом по ТУ 9572-037-11624078-99.

Таблица 4 – Результаты исследования стабильности таблеток Экскаир

Температура: 25±2°C		Серия 100313						
Относительная влажность: (60±5)%		Дата начала испытаний 10.03.13 г.						
Упаковка – контурная безъячейковая, ТУ 9572-037-11624078-99.		Дата окончания испытаний 10.03.15 г.						
Показатели	Нормы отклонения	Месяц					18	24
		0	3	6	9	12		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Описание	Таблетки кремового цвета, плоско-цилиндрической формы с риской и фаской, с незначительными вкраплениями	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Идентификация	На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, время удержания основного пика, должно совпадать с временем удерживания пика камфоры (β-пинен, каротиноиды) на хроматограмме раствора сравнения. Качественная реакция на кислоту аскорбиновую	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
		соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Средняя масса	Средняя масса таблеток от 0,580 до 0,629 г. Отклонение от средней массы у 18 из 20 таблеток допускается не более ±5%, у 2 из 20 таблеток – не более ±10%.	0,59	0,59	0,60	0,60	0,59	0,60	0,60
Распадаемость, мин	Не более 15 мин в воде Р	25	24	22	23	25	24	25
Истираемость	Не более 1% в процентах	0,4	0,5	0,4	0,7	0,6	0,5	0,4
Устойчивость к раздавливанию	Не менее 3,5 Н	3,8	3,9	4,1	4,0	3,8	3,9	4,1
Аэросил	Не более 5,5% в процентах	2,4	2,3	2,4	2,2	2,3	2,5	2,2
Микробиологическая чистота	В 1 г препарата допускается наличие не более 10 <sup>3</sup> бактерий, 10 <sup>2</sup> дрожжевых и плесневых грибов (суммарно). Не допускается в 1 г препарата наличие E. coli. (ГФ РК I, т.1.2.6.12, 2.6.13) (Кат. 3А)	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.	соотв.
Количественное определение: содержание	Не менее 0,9 мг/таблетку	0,92	0,92	0,91	0,90	0,90	0,90	0,90
	– камфоры	0,982	0,980	0,980	0,946	0,880	0,900	0,880
	– β-пинена	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб	8·10 <sup>-4</sup> мг/таб
	– каротиноиды в пересчете на β-пинен	0,0497	0,0493	0,0492	0,0493	0,0492	0,0493	0,0492
– кислота аскорбиновая	от 0,045 до 0,055 г/таблетках	0,0497	0,0493	0,0492	0,0493	0,0492	0,0493	0,0492

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Тулегенова А.У. Концепция эффективности и безопасности лекарственных средств в Государственной фармакопее Республики Казахстан // Фармация Казахстана. – 2007. – №11. – С. 12-14
- 2 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – №3. – С. 29-31
- 3 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – №4. – С. 38-40
- 4 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытаний стабильности лекарственных средств (сообщение) // Фармация Казахстана. – 2006. – №5. – С. 31-34
- 5 Stability of drug dosage forms WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical preparations. Thirty-first Report. Geneva. World Health Organization. 1990 (WHO Technical Report Series №790)
- 6 Stability Testing of New Drug Substances and Products. ICH Harmonized Tripartite Guideline. ICH Expert Working Group. – Geneva, 1993
- 7 Brian R. Mallhews. Regulatory Aspects of stability testing in Europe // Drug Develop and Industrial Pharmacy. – 1999. – Vol. 27 (7). – P. 831-856
- 8 State Pharmacopoeia of Republic of Kazakhstan, Vol. I, "Tablets". Monograph
- 9 Ubadullaeva G.S., Bochkhaeva A.K., Ustenova G.O., Datkhayev U.M., Sakipova Z.B., Tikhonova S.A., Grudko V.A., Bezv N.Y. Standardization of Calamus CO<sub>2</sub>-extract and study of individual fractions of herbal preparations // Life Science Journal. – 2014. – Vol. 11(5s). – P. 54-59

ТҰЖЫРЫМ

**Ғ.С. ИБАДУЛЛАЕВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ.*

**«ЭКСКАИР» ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ**

**Зеттеудің мақсаты.** «Экскаир» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін ұзақ мерзімді табиғи сақтау шарттарында (long-term/real time testing) зерттеу жүргізу болып табылады.

**Материал және әдістері.** Батпақты Иір тамырсабақтары (Asogus calamus) және дәрілік Қырмызыгүл гүлдерінен (Calendulae officinalis L.) биологиялық белсенді зат сығындысы алынды. Жоғары концентрлі липофильді заттарды бөліп алуға мүмкіндік беретін, критикалық нүктеге дейінгі жағдайда көмірқышқыл газымен (CO<sub>2</sub>) алынған, шикізатты өңдейтін көмірқышқылды экстракция технологиясы таңдалды. Алынған көмірқышқылды экстрактар негізінде қатты дәрілік қалып – таблеткалар жасалды. «ДПӨ «Жанафарм» ЖШС жағдайында алынған «Экскаир» таблеткаларының 3 тәжірибелік-өндірістік пратиясына тұрақтылығын зерттеу жүргізілді. Сынақ біріншілік тұтыну орамында (қағаз-полиэтиленді контурлы-ұяшықсыз орам) жүргізілді. Сынақ жүргізу шарттары мен регламентінің кезеңділігі: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 айларға, сақтау температурасы 25±2°C, салыстырмалы ылғалдылығы (RH) (60±5)%. Келесі сапа көрсеткіштері: сипаттамасы, идентификациясы, орташа салмағы, орташа салмақтан ауытқушылығы, дозалау біркелкілігі, жонуға төзімділігі, ыдырағыштығы, микробиологиялық тазалығы, белсенді заттарды сандық анықтау: терпендер (камфора, β-пинен), каротиноидтардың β-каротинге шаққандағы саны, аскорбин қышқылының көрсеткіші анықталды.

**Нәтижелер және талқылауы.** Тұрақтылық спецификациясының талаптарына сәйкес физикалық-химиялық және

микробиологиялық сынақтар кезінде алынған кешенді көрсеткіштерді қамтитын тұрақтылықты анықтау нәтижелері көрсетілген.

Препарат 2 жыл бойы біріншілік орамдағы құрамының тұрақтылығын көрсетті.

Сапа көрсеткіштерінің сандық және сапалық сипаттамалары белгіленген нормада болды.

Біріншілік орам препаратты сыртқы әсерлерден қажетті дәрежеде қорғауды қамтамасыз етті, микробиологиялық сипаттамалары өзгеріске ұшырамаған және тұрақтылық спецификациясының талаптарына толық сәйкес келеді.

**Қорытынды.** Тұрақтылық спецификациясына сәйкес сапа параметрлерінің сандық көрсеткіштері эксперимент бойы рұқсат етілген нормалар шегінде болды. Жүргізілген сынақтар нәтижесінде «Экскаир» таблеткаларының қағаз-полиэтиленді контурлы-ұяшықсыз орамда белгіленген шарттарда: 25±2°C температурада, салыстырмалы ылғалдылығы (60±5)%, құрамының тұрақтылығын 24 ай бойы сақтайтыны расталды.

**Негізгі сөздер:** экстракттар, таблеткалар, тұрақтылық, сапа көрсеткіштері.

SUMMARY

**G.S. IBADULLAYEVA**

*Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c.*

**THE STUDIES OF STABILITY OF TABLETS “EKSKAIR”**

**Objective.** To study of the stability and determination of shelf life of tablets “Ekskair” during prolonged storage under natural conditions (long-term / real time testing).

**Material and methods.** The extraction of biologically active substances from the rhizomes of calamus and flowers of Calendula officinalis were obtained. The technology of carbon dioxide extraction consisting in processing of raw materials by carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) in subcritical conditions, allows to extract a high concentration of essential lipophilic substances was selected. On the basis of the obtained extracts the solid dosage form – tablets was received. Investigation of the stability of the tablets’ Ekskair” are carried out on three trial series, received in the conditions of “Production of Medicines “ZHANAFARM.” Tests were carried out in the primary consumer packaging (contour without packaging cells packing paper with polyethylene). Conditions and regulations of the interval between inspections: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 months, the temperature of storage was 25±2°C, relative humidity of 60±5%. Defined the following parameters of quality: description, identification, average weight, the deviation the average weight, content uniformity, abrasion resistance, disintegrants, microbiological purity, quantification definition of active substances: terpenes (camphor, β-pinene), carotenoids based on the β-carotene, ascorbic acid.

**Results and discussion.** The results of determining of stability covering a a complex of indicators obtained by the physico-chemical and microbiological tests in accordance with the Specification were presented.

Over 2 years of preparation in primary packaging showed constancy of composition. Qualitative and quantitative characteristics of quality indicators were within acceptable limits.

Primary packing provided appropriate protection of a preparation against external influences, microbiological characteristics weren't completely changed and in full compliance with the requirements of the specification stability.

**Conclusions.** It is established that the numerical values of the parameters of quality according to the specification of stability, were within acceptable limits throughout the duration of the experiment (24 months). On the basis of the conducted researches it is established that the tablets “Ekskair” keep constancy of composition within 24 months in a contour without packaging cells packing paper with polyethylene at storage in the set conditions: temperature is 25±2°C, relative humidity of 60±5%.

**Key words:** extracts, tablets, stability, quality parameters.

Статья поступила в редакцию 23.04.2015 г.