

Исследование стабильности таблеток Пирона при хранении в естественных условиях

Пучнина С. В.¹

к.фарм.н., доцент, кафедра фармакологии и фармации

ORCID: 0000-0002-8591-4615

Сульдин А. С.^{1,2}

к.фарм.н., доцент, кафедра фармакологии и фармации, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии

ORCID: 0000-0003-4366-7772

Сульдин А. В.²

д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии

Каликина И. Ю.²

аспирант

ORCID 0000-0002-4495-0118

1 – ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Каликина Ирина Юрьевна; **e-mail:** kalikinaira@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель. Определение стабильности различных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях. **Материалы и методы исследования:** Проанализированы три экспериментальные серии таблеток нового противовоспалительного лекарственного средства «Пирон». Исследование стабильности проводилось в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания, ГОСТ Р 57129-2016 и ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов». В процессе хранения в естественных условиях (температура не выше 25 °С, в сухом защищенном от света месте) все три серии препарата подвергались анализу в соответствии с действующей нормативной документацией и проектом спецификации по следующим показателям: описание, подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. **Результаты.** В результате анализа стабильности готовой лекарственной формы «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» установлено, что за период хранения в естественных условиях (температура не выше 25 °С, в сухом защищенном от света месте) параметры качества по всем показателям удовлетворяли требованиям спецификации. **Заключение.** Исследована и подтверждена стабильность таблеток нового современного нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях. Срок хранения составляет не менее двух лет.

Ключевые слова: остеоартроз, таблетки, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), стабильность

doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-2-65-72

Для цитирования: Пучнина С. В., Сульдин А. С., Сульдин А. В., Каликина И. Ю. Исследование стабильности таблеток Пирона при хранении в естественных условиях. *Медицина* 2022; 10(2): 65-72.

Введение

По данным статистики, деформирующий артроз снижает качество жизни более 14 миллионов россиян. В целом распространенность остеоартроза достигает значений, обеспечивающих его попадание в тройку наиболее часто диагностируемых соматических патологий. Отмечающаяся в последние годы тенденция к «старению» населения усугубляет проблему распространенности остеоартроза [1,2].

В основе заболевания лежит воспаление, характеризующееся болевым синдромом и снижением подвижности сустава, что влечет за собой значительное ухудшение качества жизни. Современная медицинская наука рассматривает остеоартроз как «гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными признаками». Провоспалительная деятельность простагландинов приводит к нарушению метаболизма тканей сустава, при этом в клетках начинают преобладать дегенеративно-дистрофические процессы. Это способствует быстрому прогрессированию заболевания и его переходу в хроническую форму [3]. Базовая терапия остеоартроза в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями включает использование противовоспалительных препаратов. Несмотря на имеющиеся побочные эффекты, эта группа наиболее востребована среди врачей и пациентов [1,4,5].

На базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» синтезировано новое инновационное нестероидное противовоспалительное средство на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этидил)пиперазин-2-она (фармацевтическая субстанция «Пирон»). Пирон проявляет противовоспалительную, анальгетическую, антипиретическую активность, способствует восстановлению функционирования сустава. Одним из преимуществ Пирона является высокая селективность ингибирования ЦОГ-2, что способствует увеличению биодоступности, эффективному достижению терапевтического действия и низкой токсичности фармацевтической субстанции [6]. Разработана твердая лекарственная форма – таблетки, покрытые оболочкой, содержащая 50 мг действующего вещества [7]. В процессе хранения лекарственных препараты, несмотря на защитные покрытия, под действием внешних факторов (температура, влажность, материал первичной упаковки и др.) могут изменять свои физико-химические свойства. Вследствие всего вышеперечисленного, изучение стабильности лекарственного препарата в различных условиях имеет большую значимость в процессе фармацевтической разработки [8,9,10].

Цель исследования

Целью исследования являлось определение стабильности различных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при хранении в естественных условиях.

Материалы и методы исследования

Исследовано три серии препарата «Пирон»: 010216; 020216; 030216. При выборе упаковки исходили из ее практичности с точки зрения материала, защиты от воздействия влаги и ультрафиолетового излучения, безопасности и совместимости конструкционных материалов с лекарственным средством, экономичности. Первичная упаковка (банка полимерная с крышкой и контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной) обеспечивает качественную защиту от влияния внешних факторов, индифферентна по отношению к лекарственному средству, обладает влагуостойчивостью. Вторичная картонная упаковка обеспечивает дополнительную защиту от механических повреждений и от воздействия ультрафиолетового излучения.

Ранее была изучена стабильность модельных таблеток при хранении в экстремальных условиях «ускоренного старения». При температуре $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $75 \pm 5\%$ экспериментальный срок хранения составил 184 дня, что соответствует двум годам хранения в естественных условиях.

При планировании эксперимента по изучения стабильности лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» были определены временные точки, когда проводился полный анализ исследуемых таблеток. По результатам оформлялись протоколы анализа серий, на основании которых заполнялись сводные протоколы исследования стабильности лекарственной формы в естественных условиях хранения: при температуре не выше $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в сухом защищенном от света месте в банках полимерных с крышками.

Исследование стабильности выбранных серий «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» проводилось в интервалах: через 0,25 года; 0,5 года; 0,75 года; 1 год; 1,5 года; 2 года; 2,5 года по показателям: описание, подлинность, однородность массы, растворение, однородность дозирования, посторонние примеси, микробиологическая чистота, количественное определение. Анализ и оценка показателей выполнялись в соответствии с разработанной нормативной документацией на данный лекарственный препарат. Исследование однородности дозирования и количественного определения, остаточных органических растворителей, примесей, подлинности препарата «Пирон» проводилось методом ВЭЖХ (хроматографическая система Shimadzu LC-20, аналитическая колонка Kromasil 300-5C8 250 x 4.6 мм, 5 мкм, производства компании AkzoNobel (Голландия)). В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил – вода в соотношении 25:75. Скорость потока в подвижной фазе: 1,0 мл/мин. Детектирование осуществляли при длине волны 375 нм.

Для теста «Растворение» использовали аппарат типа «лопастная мешалка», ERWEKA DT 820, (Германия). Условия испытания: среда растворения – 2% раствор натрия додецилсульфата, объем среды растворения – 600 мл, скорость вращения лопастной мешалки – 50 об/мин. Количество перешедшей в среду субстанции оценивали также с помощью метода ВЭЖХ. Испытания осуществлялись согласно методикам действующей фармакопеи.

Исследование опиралось на нормативную документацию: ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств», ОФС.1.1.0010.18 «Хранение лекарственных средств» XIV издания Государственной Фармакопеи Российской Федерации; «Руководство

по экспертизе лекарственных средств, том III» (глава 12); ГОСТ Р 57129-2016 (Национальный стандарт РФ «Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения»; ICH Q1A:2003 «Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов».

Результаты и их обсуждение

Предварительные данные анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в начальной (нулевой) точке исследования приведены в табл.1. Все серии таблеток соответствовали требованиям нормативной документации.

Таблица 1. Результаты анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в банках полимерных в начальной точке эксперимента

Наименование показателей	Показатели и нормы по нормативной документации	Результат анализа		
		010216	020216	030216
Описание	Таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы.	Соответствует		
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца Пирона.	Соответствует		
Однородность массы дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0009.15). Допустимое отклонение $0,210 \pm 7,5 \%$. От 0,194 г до 0,226 г.	0,210 г	0,209 г	0,211 г
Растворение для твердых дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0014.15). ВЭЖХ. Не менее 75 % через 45 мин.	85 %	84 %	86 %
Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0008.15). Допустимое отклонение $\pm 15 \%$.	- 3,03; + 4,87	- 3,21; + 2,93	- 4,02; + 3,42
Посторонние примеси	Содержание единичной примеси – не более 1,0 %.	0,07 %	0,06 %	0,08 %
	Суммарное содержание неидентифицируемых примесей – не более 2,0 %.	0,49 %	0,60 %	0,57 %
Микробиологическая чистота	Категория 3 А.	Соответствует		
Количественное определение	От 46,25 до 53,75 мг Пирона в одной таблетке.	51,30	49,71	50,01

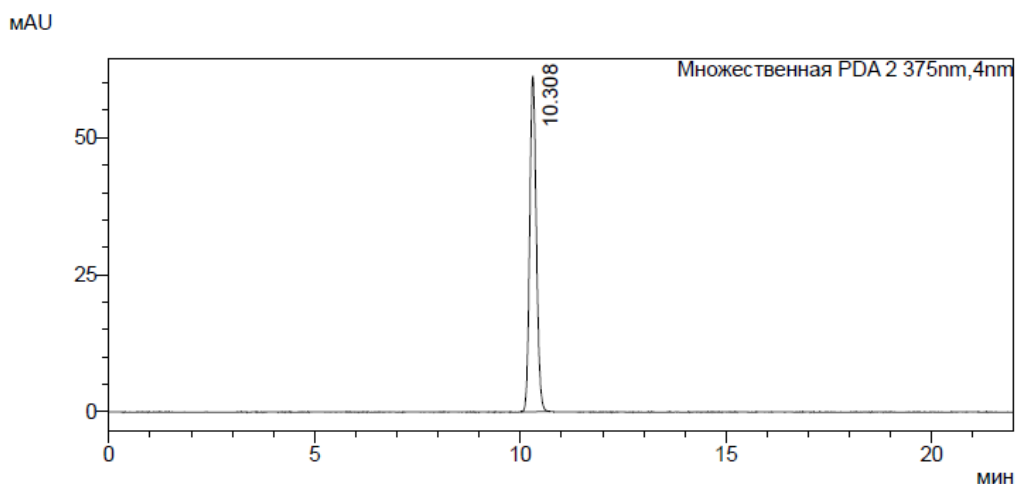
В течение первого года хранения анализ проводился каждые три месяца, а далее – каждые полгода. В табл. 2 представлены данные, полученные в результате 2,5 лет хранения модельных серий таблеток.

Таблица 2. Результаты анализа экспериментальных серий препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» в банках полимерных, срок хранения 2,5 года

Наименование показателей	Показатели и нормы по нормативной документации	Результат анализа		
		010216	020216	030216
Описание	Таблетки желтого или почти желтого цвета, покрытые плёночной оболочкой, круглые, двояковыпуклой формы.	Соответствует		
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца Пирона.	Соответствует		
Однородность массы дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0009.15). Допустимое отклонение $0,210 \text{ г} \pm 7,5 \%$. От $0,194 \text{ г}$ до $0,226 \text{ г}$.	0,209 г	0,208 г	0,209 г
Растворение для твердых дозированных лекарственных форм	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС 1.4.2.0014.15) [10]. ВЭЖХ. Не менее 75 % через 45 мин.	83 %	83 %	83 %
Однородность дозирования	В соответствии с требованиями ГФ XIV (ОФС.1.4.2.0008.15). Допустимое отклонение $\pm 15 \%$.	- 3,14; + 2,01	- 3,24; + 2,63	- 2,78; + 1,78
Посторонние примеси	Содержание единичной примеси – не более 1,0 %.	0,15 %	0,14 %	0,19 %
	Суммарное содержание неидентифицируемых примесей – не более 2,0 %.	0,89 %	0,93 %	0,90 %
Микробиологическая чистота	Категория 3 А.	Соответствует		
Количественное определение	От 46,25 до 53,75 мг Пирона в одной таблетке.	50,60	49,87	49,87

Проанализированы хроматограммы растворов трех серий, содержащих фармацевтическую субстанцию Пирон, проведена оценка образцов по показателям качества: «Количественное определение», «Однородность дозирования», «Растворение», «Посторонние примеси» до закладки и в конце исследования хранения в естественных условиях. Определены массовые концентрации Пирона, перешедшего в раствор, значимые изменения в течение всего срока исследования отсутствуют. Образец хроматограммы исследуемого раствора Пирона серии 010216 при хранении в естественных условиях в сухом, защищенном от света месте, температура не выше 25°C приведен на рис.1.

Рис. 1. Хроматографический профиль испытуемого раствора.



PDA Ch2 375nm							
Пик No.	Начало пика	Вр.удерж.	Конец пика	Площадь	Площадь%	Высота	Высота%
1	10.016	10.308	10.720	686605	100.000	61066	100.000
Сумма				686605	100.000	61066	100.000

В результате анализа полученных данных при исследовании стабильности готовой лекарственной формы «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» можно сделать вывод, что в течении 2,5 лет экспериментального хранения при 25 °С все три серии таблеток соответствуют требованиям спецификации: описание, растворение, однородность дозирования, количественное содержание, подлинность и др. Различия параметров качества между тремя исследуемыми сериями готовой твердой дозированной лекарственной формы минимальны. Установленный срок годности препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» при рекомендуемых условиях хранения составляет не менее 2 лет.

Выводы

Исследована стабильность таблеток нового современного инновационного нестероидного противовоспалительного лекарственного препарата «Пирон таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг» (фасовка в банки полимерные с крышками по 30 или 50 таблеток и контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток). Срок годности препарата в рекомендуемых условиях хранения (температура 25°С, в сухом защищенном от света месте) составляет 2 года.

Литература

1. Самарцев В.А., Кадынцев И.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению тендинитов, энтезитов и дегенеративных заболеваний суставов. *Пермский медицинский журнал* 2018; 4: 46-49.
2. Шакурова С.М., Хамроева З.Д., Шодиев Б.Р., Каримова Г.Н. Остеоартроз как важная проблема гериатрии. *Вестник Авиценны* 2016; 1 (66): 137-143.
3. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. *РМЖ. Ревматология* 2012; 7: 376-380.

4. Гаркави А.В., Кавалерский Г.М., Терехин С.В., Мещеряков В.А. Купирование болевого синдрома – есть ли альтернатива НПВС? *РМЖ. Медицинское обозрение* 2018; 1: 50-53.
5. Носков С.М. Консервативное лечение остеоартроза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 208 с.
6. Котегов В.П., Машевская И.В., Махмудов Р.Р. и др. Разработка нестероидного противовоспалительного средства для лечения остеоартроза на основе (Z)-3-(2-оксо-2-(4-толил)-этилиден)пиперазин-2-она. Материалы Международной научной конференции, посвященной 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ, «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет». Пермь, 2018. С. 20-23.
7. Сульдин А.С., Пучнина С.В., Сульдин А.В. Оптимизация состава противовоспалительного лекарственного препарата Пирон. *Фармация* 2020; 69: 34–39.
8. Миронов А.Н., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д. и др. Изучение стабильности и установление сроков годности лекарственных средств. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т.1. М.: 2014, с. 224-268.
9. Прокопов И.А., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И. и др. Вопросы стабильности лекарственных средств, взаимосвязь с первичной упаковкой. *Разработка и регистрация лекарственных средств* 2014; 4: 198-202.
10. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2013; 3: 8-11.
11. Каликина И.Ю., Пучнина С.В., Сульдин А.С. Исследование стабильности таблеток пилона в условиях «ускоренного старения». *Вестник ПГФА* 2020; 25: 149-150.

Stability Studies of Piron Tablets During Storage in Natural Conditions

Puchnina S. V.¹

*PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmacology and Pharmacy,
ORCID: 0000-0002-8591-4615*

Suldin A. S.^{1,2}

*PhD (Pharmacy), Associate Professor, Chair for Pharmacology and Pharmacy, Chair for Industrial
Technology of Medicinal Drugs with a Biotechnology course,
ORCID: 0000-0003-4366-7772*

Suldin A. V.²

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Pharmaceutical Technology

Kalikina I. Yu.²

*Postgraduate Student,
ORCID 0000-0002-4495-0118*

1 – Perm State University, Perm, Russian Federation

2 – Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

Corresponding Author: Kalikina Irina; e-mail: kalikinaira@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Objective. Determination of the stability of different series of the drug "Piron film-coated tablets, 50 mg", when stored in natural conditions. **Materials and methods.** Three experimental series of new anti-inflammatory drug Piron tablets were analyzed. The stability study was carried out in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the XIV edition, GOST P 57129-2016 and ICH Q1A: 2003 "Study of the stability of new pharmaceutical substances and drugs." During storage in natural conditions (temperature not higher than 25 °C, in a dry place protected from light), in accordance with the current regulatory documentation and draft specification

all three series of the drug were analyzed by indicators: description, authenticity, mass uniformity, dissolution, dosage uniformity, impurities, microbiological purity, quantitative determination. **Results.** As a result of stability analysis of the finished dosage form "Piron film-coated tablets, 50 mg", we can conclude that during the storage period in natural conditions (temperature not higher than 25 °C, in a dry place protected from light) quality parameters met specification requirements. **Conclusion.** The stability of tablets of the new modern non-steroidal anti-inflammatory drug "Piron film-coated tablets, 50 mg" during storage was investigated and confirmed, when stored under natural conditions. The shelf life is at least two years.

Keywords: osteoarthritis, tablets, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), stability

References

1. Samartsev V.A., Kadyntsev I.V. Differentsirovanny podkhod k diagnostike i lecheniyu tendinitov, entezitov i degenerativnykh zabolovaniy sustavov. [A differentiated approach to the diagnosis and treatment of tendonitis, enthesitis and degenerative joint diseases.] *Permskiy meditsinskiy zhurnal [Perm Medical Journal]* 2018; 4: 46-49. (In Russ.)
2. Shakurova S.M., Khamroeva Z.D., Shodiev B.R., Karimova G.N. Osteoartroz kak vazhnaya problema geriatрии. [Osteoarthritis as an important issue in geriatrics] *Vestnik Avitsenny [Avicenna's Bulletin]* 2016; 1 (66): 137-143. (In Russ.)
3. Badokin V.V. Osteoartroz: sovremennoe sostoyanie problemy i taktika lecheniya. [Osteoarthritis: current state of the problem and treatment tactics] *RMZh. Revmatologiya [RMJ. Reumatology]* 2012; 7: 376-380. (In Russ.)
4. Garkavi A.V., Kavalerskiy G.M., Terekhin S.V., Meshcheryakov V.A. Kupirovanie bolevoogo sindroma – est' li al'ternativa NPVS? [Relief of pain syndrome – Is there an alternative to NSAIDs?] *RMZh. Meditsinskoe obozrenie [RMJ. Medical Review]* 2018; 1: 50-53. (In Russ.)
5. Noskov S.M. Konservativnoe lechenie osteoartroza. [Conservative treatment of osteoarthritis.] Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)
6. Kotegov V.P., Mashevskaya I.V., Makhmudov R.R. et al. Razrabotka nesteroidnogo protivovospalitel'nogo sredstva dlya lecheniya osteoartroza na osnove (Z)-3-(2-okso-2-(4-tolil)-etiliden)piperazin-2-ona. [Development of a non-steroidal anti-inflammatory agent for the treatment of osteoarthritis based on (3)-3-(2-oxo-2-(4-tolyl)-ethylidene)piperacin-2-one.] *Materialy Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchenoy 100-letiyu kafedry organicheskoy khimii PGNIU, «Ot sinteza polietilena do stereodivergentnosti: razvitie khimii za 100 let» [Proceedings of the International Scientific Conference dedicated to the 100th anniversary of the Department of Organic Chemistry of PSNIU, "From the synthesis of polyethylene to stereodivergence: the development of chemistry over 100 years".] Perm', 2018. P. 20-23. (In Russ.)*
7. Sul'din A.S., Puchnina S.V., Sul'din A.V. Optimizatsiya sostava protivovospalitel'nogo lekarstvennogo preparata Piron. [Optimization of the composition of the anti-inflammatory drug Piron.] *Farmatsiya [Pharmacy]* 2020; 69: 34-39. (In Russ.)
8. Mironov A.N., Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D. et al. Izuchenie stabil'nosti i ustanovlenie srokov godnosti lekarstvennykh sredstv. Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. T.1. [The study of stability and the establishment of shelf life of drugs. Guidelines for the examination of medicines. Vol. 1.] Moscow: 2014; 1: 224-268. (In Russ.)
9. Prokopov I.A., Kovaleva E.L., Mit'kina L.I. et al. Voprosy stabil'nosti lekarstvennykh sredstv, vzaimosvyaz' s pervichnoy upakovkoy. [Issues of drug stability, relationship with primary packaging.] *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Development and registration of medicines]* 2014; 4: 198-202. (In Russ.)
10. Sakaeva I.V., Bunyatyan N.D., Kovaleva E.L. et al. Osnovnye podkhody k izucheniyu stabil'nosti lekarstvennykh sredstv: otechestvennyy i mezhdunarodnyy opyt. [The main approaches to the study of the stability of drugs: domestic and international experience.] *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products]* 2013; 3: 8-11. (In Russ.)
11. Kalikina I.Yu., Puchnina S.V., Sul'din A.S. Issledovanie stabil'nosti tabletok pirona v usloviyakh «uskorennoy stareniya». [Study of the stability of pyrone tablets under conditions of "accelerated aging".] *Vestnik PGFA [PGFA Bulletin]* 2020; 25: 149-150. (In Russ.)