

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТАБЛЕТОК 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА**

**А. Г. Ялкаев, Ф. Х. Кильдияров, В. А. Катаев,  
Р. А. Халиков, А. А. Федотова**

*Башкирский государственный медицинский университет, кафедра фармации ИДПО*

Изучена стабильность таблеток 11-дезоксимизопростола при хранении. Показано, что они могут храниться при комнатной температуре в течение 2 лет.

*Ключевые слова:* таблетки, стабильность, 11-дезоксимизопростол.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-109-112

**11-DESOXYMISOPROSTOL TABLETS:  
INVESTIGATION OF TABLET STABILITY**

**A. G. Yalkaev, F. Kh. Kildiyarov, V. A. Kataev, R. A. Khalikov, A. A. Fedotova**

*Bashkir State Medical University, Department of Pharmacy,  
Department of Continuing Education*

We studied the effects of storage conditions on the stability of 11-desoxymisoprostol tablets. We have found that 11-desoxymisoprostol tablets can be stored at room temperature for up to 2 years.

*Key words:* tablets, stability, 11-desoxymisoprostol.

При производстве таблеток должны обеспечиваться соответствующие требуемые показатели качества готовой продукции, в том числе внешний вид, распадаемость, прочность и стабильность при хранении. В настоящее время в медицинской практике широко применяются лекарственные препараты, содержащие мизопростол. Мизопростол – метиловый эфир 15-дезоксис-16(RS)-гидрокси-16-метил-ПГЕ<sub>1</sub>, синтезированный компанией Searle в США, был зарегистрирован под названием Сайтотек лишь как средство для профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но в других странах стал широко использоваться в акушерстве. Мизопростол является важным агентом, позволяющим снизить риски материнской смертности и акушерских осложнений, внесенным ВОЗ в перечень жизненно необходимых лекарств. Так, основными осложнениями, которые приводят к 75 % всех случаев материнской смерти, являются следующие: сильное кровотечение (в основном, послеродовое кровотечение), послеродовые инфекции, высокое кровяное давление во время беременности (предэклампсия и эклампсия), послеродовые осложнения, небезопасный аборт [12]. Кроме самой материнской смертности, которая представляет собой лишь верхушку айсберга, намного чаще встречаются граничные с ней тяжелые акушерские осложнения («near miss»), при которых пациентка могла погибнуть [8]. В структуре причин материнской смертности кровотечения занимают одно из первых мест как в мире (25 %), так и в России [1]. Для предотвращения послеродового кровотечения при недоступности окситоцина ВОЗ рекомендует инъекционные эргометрин, метилэргометрин, комбинация эргометрина с окситоцином либо мизопростол перорально (600 мкг). Для лечения послеродового кровотечения в

качестве препарата первой линии выступает в/в окситоцин. Если он недоступен или если кровотечение сохраняется, несмотря на окситоцин, то рекомендовано использование фиксированной комбинации окситоцина и эргометрина, внутривенного эргометрина, либо препарата простагландина, например, мизопростол в дозе 800 мкг сублингвально [15]. Окситоцин используется в инъекционной форме, в то время как мизопростол можно принимать перорально. Следует принимать во внимание, что при гипертонической болезни производные спорыньи противопоказаны и мизопростол остается единственным вариантом.

В РФ мизопростол рекомендован для медикаментозного аборта в сочетании с мифепристоном [7]. Также ВОЗ рекомендует мизопростол для управления неполным абортом на сроке до 13 недель беременности как альтернативу вакуумной аспирации (подъязычно 400 мкг либо перорально 600 мкг, либо вагинально 400–800 мкг), для безопасного ведения замершей беременности, самопроизвольного аборта, для подготовки шейки матки к хирургическому аборту до 12–14 недель (400 мкг подъязычно за 2–3 часа до процедуры или 400 мкг вагинально за 3 часа до процедуры), при сроке 14 недель и позже (400 мкг вагинально за 3–4 часа до процедуры), для ведения искусственных абортов на разных сроках гестации с использованием разных режимов дозирования [3].

Мизопростол можно использовать в качестве агента для индукции родов в 3 триместре, способствуя ускоренному родоразрешению при наличии гипертонических расстройств и инфекции: в дозе 25 мкг каждые 2 часа орально или каждые 6 часов вагинально [10].

Для прерывания беременности в 3 триместре при внутриутробной гибели плода или аномалии плода применяют в той же дозе: 25 мкг каждые 2 часа орально или каждые 6 часов вагинально [11].

Имеются у мизопростола и недостатки. Основными побочными эффектами приема мизопростола являются гиперстимуляция матки, диарея, тошнота, рвота, головная боль. Мизопростол химически лабилен, и даже в стабилизированных формах до истечения сроков хранения можно обнаружить ряд продуктов его распада [14]. Если хранить таблетки вне блистеров при 25 градусах и 60%-й влажности, то в течение первых 48 ч увеличивается кол-во продуктов распада мизопростола, а содержание действующего вещества уменьшается на 10 % [13].

В институте ИОХ УНЦ РАН, г. Уфа синтезирован перспективный оригинальный аналог мизопростола – 11-дезоксимизопростол [6]. Он проявляет более выраженные фармакологические свойства, в том числе, не только утеротоническую, но и гепатопротекторную, гастропротекторную активности [2, 4, 5]. Также он химически более стабилен, чем его предшественник и имеет более доступный путь синтеза. В Башкирском государственном медицинском университете (Уфа) разработан состав таблетированной лекарственной формы и методы определения ее норм качества [9].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определение сроков годности и условий хранения лекарственного средства таблеток 11-дезоксимизопростола.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблетки 11-дезоксимизопростола массой 0,200 г, содержащие 200,0 мкг 11-ДМП, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрия гликолят, магния стеарат, аэросил, получаемые методом влажной грануляции и таблетированием пуансонами диаметром 10 мм. Сроки годности устанавливали методом «ускоренного старения» при хранении образцов в стеклянных банках из темного стекла (по 50 таблеток) при температуре 40 °С в термостате ТВ-80-1. Испытания «Распадаемость таблеток» и «Однородность дозирования» проводились в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи VIII издания. Эксперименты проводили не менее чем в трех повторениях. Распадаемость таблеток определяли на приборе PJ-3 Tablet Four-usage Tester (Китай). Количественное определение ДМП в растворе проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ выполнялся на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с матричным фотодиодным детектором SPD-M20A. Математическую обработку результатов проводили по методикам ГФ XIII (т. 1, с. 234) ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» с использованием стандартных компьютерных программ Ms Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внешний вид – таблетки от белого цвета до белого с желтоватым или сероватым оттенком плоскоцилиндрической формы с фаской и риской. Образцы таблеток расфасовывали в банки оранжевого стекла, укупоривали крышками и исследовали стабильность при хранении методом «ускоренного старения» при температуре 40 °С. Содержание ДМП в таблетках определяли методом ВЭЖХ с УФ-детекцией. Анализ выполнялся на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence с матричным фотодиодным детектором SPD-M20A. Условия хроматографирования:

- колонка из нержавеющей стали, заполненная с обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами Discovery C<sub>18</sub> (5 мкм; 150 мм x 4,6 мм) и предколонкой, заполненной обращенно-фазовым сорбентом с октадецилсилильными группами (5 мкм, 20 мм x 4 мм). Время удерживания ДМП – 15 мин. Время проведения анализа – 20 мин.

- подвижная фаза: смесь вода-ацетонитрил (50 : 50);
- скорость потока подвижной фазы – 1,5 мл/мин, изократический режим;
- детекция при длине волны 195 нм;
- температура колонки – (35 ± 0,1) °С.

Согласно ГФ-13 для установления соответствия сроков экспериментального хранения при повышенной температуре (C<sub>3</sub>) срокам хранения (C) при температуре 25 °С используется формула, основанная на законе Вант-Гоффа:

$$C = K * C_3,$$

где коэффициент соответствия  $K = A^{(t_3 - t_p)/10}$ , температурный коэффициент скорости химической реакции (A) равен 2,5. При разности температур  $t_3 - t_p = 40 - 25 = 15$  °С коэффициент соответствия  $K = 4,0$ . Рассчитанные сроки экспериментального хранения при 40 °С приведены в табл. 1, результаты исследований указаны в табл. 2.

Таблица 1

### Соответствие сроков экспериментального хранения при 40 °С и хранения при 25 °С

При 40 °С	При 25 °С
45 сут.	6 мес.
91 сут.	1 год
136 сут.	18 мес.
182 сут.	2 года

Из табл. 2 будет видно, что в течение 182 суток экспериментального хранения при 40 °С (соответствует 2 годам хранения при 25 °С) все 3 серии таблеток удовлетворяют требованиям описания, распадаемости, однородности дозирования. Следовательно, срок годности таблеток 11-ДМП составляет 2 года.

Эти данные подтверждают и результаты опытов по естественному хранению таблеток при 25 °С, приведенные в табл. 3.

Таблица 2

### Свойства опытных таблеток при хранении при 40 °С

Срок экспериментального хранения при 40 °С, сут.	Описание	Распадаемость, менее 15 мин	Однородность дозирования, AV ≤ 15
45	серия 1	соответствует	4,957
	серия 3	соответствует	4,986
	серия 5	соответствует	5,569
91	серия 1	соответствует	5,212
	серия 3	соответствует	5,421
	серия 5	соответствует	6,324
136	серия 1	соответствует	6,443
	серия 3	соответствует	6,689
	серия 5	соответствует	7,798
82	серия 1	соответствует	8,978
	серия 3	соответствует	9,453
	серия 5	соответствует	11,561

Таблица 3

### Свойства опытных таблеток при естественном хранении при 25 °С

Срок естественного хранения при 25 °С	Описание	Распадаемость, менее 15 мин	Однородность дозирования, AV ≤ 15
3 мес	серия 1	соответствует	4,859
	серия 3	соответствует	4,881
	серия 5	соответствует	5,622
6 мес	серия 1	соответствует	4,942
	серия 3	соответствует	4,969
	серия 5	соответствует	5,723
9 мес	серия 1	соответствует	5,065
	серия 3	соответствует	5,106
	серия 5	соответствует	5,916
1 год	серия 1	соответствует	5,277
	серия 3	соответствует	5,345
	серия 5	соответствует	6,292
1,5 года	серия 1	соответствует	6,526
	серия 3	соответствует	6,678
	серия 5	соответствует	7,967
2 года	серия 1	соответствует	8,491
	серия 3	соответствует	8,987
	серия 5	соответствует	10,874

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена стабильность таблеток 11-дезоксимизопростолола при хранении. Срок годности таблеток 11-дезоксимизопростолола составляет 2 года.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1200 с.
2. Басченко Н.Ж. Гастрозащитные свойства аналога простагландина E<sub>1</sub> 11-дезоксимизопростолола и его влияние на уровень сиаловых кислот в ткани желудка при язвенной болезни у крыс / Басченко Н.Ж., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2006. – № 142 (10). – С. 451–454.
3. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. – Женева, изд. ВОЗ, 2013. – 2-е издание. – 126 с. Режим доступа: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789244548431\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789244548431_rus.pdf?ua=1)

4. Габдрахманова С.Ф. Влияние 11-дезоксигидрокси-16-метилпростагландина на сократительную активность матки крыс и его abortивные свойства / Габдрахманова С.Ф., Сапожникова Т.А., Басченко Н.Ж. и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2010. – № 73 (3). – С. 18–20.

5. Иванова Н.А. Гепатопротекторная активность 2-дезоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопростолола / Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С. и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2007. – № 70 (4). – С. 30–31.

6. Патент № 2394814 от 22.05.2009 / Иванова Н.А., Сапожникова Т.А., Габдрахманова С.Ф., Басченко Н.Ж., Зарудий Ф.С., Кислицина К.С., Мифтахов М.С. (±)-11,15-дидезокси-16-метил-16-гидрокси-простагландин E<sub>1</sub>, проявляющий утеротоническую активность. Опубл. 20.07.2010. Бюлл. изобр. № 20.

7. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 октября 2015 г. № 15-4/10/2-6120 «Медикаментозное прерывание беременности».

8. Тутынина О.В., Егорова А.Т., Виноградов К.А. Тяжелые акушерские осложнения («Near Miss»): проблемы, поиски, решения // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 606–612. Doi: 10.14300/Mnnc.2016.11149.

9. Ялкаев А.Г. Экспериментальное исследование комбинации вспомогательных веществ в технологии твердой дозированной лекарственной формы 11-дезоксимизопростол / Ялкаев А.Г., Кильдияров Ф.Х., Катаев В.А. и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5 (65). – С. 102–105.

10. *Abdel-Aleem H.* Misoprostol for cervical ripening and induction of labour: RHL commentary. – Geneva: The WHO Reproductive Health Library, 2011.

11. *Berard V.* Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion / Berard V., Fiala C., Cameron S. et al. // Plos One. – 2014. – Vol. 9, Iss. 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112401>.

12. *Dodd J.M., Crowther C.A.* Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Issue 4. – P. 126.

13. *Kararli T.T.* Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films / Kararli T.T., Needham T.E., Senl C.J., et al. // Pharm. Res. – 1990. – Vol. 7, Iss. 11. – P. 1181–1185. DOI: 10.1023/A:1015944628723.

14. *Say L.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / Say L., Chou D., Gemmill A., et al. // Lancet Global Health. – 2014. – Vol. 2, Iss. 6. – P. 323–333.

15. *Winikoff B.* Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial / Winikoff B., Dabash R., Durocher J., et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375 (9710). – P. 210–216.

## REFERENCES

1. Ajlamazjan Je.K., Kulakov V.I., Radzinskij V.E., Savel'eva G.M. Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media, 2015. 1200 s.

2. Baschenko N.Zh. Gastrozashhitnye svojstva analoga prostaglandina E1 11-dezoksимизопростол и его влияние на уровень сialovyh kislot v tkani zheludka pri jazvennoj bolezni u krys [Gastroprotective properties of the prostaglandin E1 analogue of 11-deoxyimipoprostol and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue in peptic ulcer in rats] *Bjul. jeksperim. biol. i med.* 2006. no142(10), S. 451-454 (In Russ.)

3. Bezopasnyj abort: rekomendacii dlja sistem zdavoohranenija po voprosam politiki i praktiki. Zheneva, izd. VOZ, 2013. 2-e izdanie. 126 s. Rezhim dostupa: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789244548431\\_rus.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789244548431_rus.pdf?ua=1).

4. *Gabdrahmanova S.F.* Vlijanie 11-dezoksi-16-gidroksi-16-metilprostaglandina na sokratitel'nuju aktivnost' matki krys i ego abortivnye svojstva [Effect of 11-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin on the contractile activity of the rat uterus and

its abortive properties] *Jeksperim. i klinich. farmakologija.* 2010, no73(3), S. 18-20 (In Russ.)

5. *Ivanova N.A.* Gepatoprotekturnaja aktivnost' 2-dezmetoksikarbonil-2-jetoksikarbonil-11-dezoksимизопростол [Hepatoprotective activity of 2-demethoxycarbonyl-2-ethoxycarbonyl-11-deoxyimiprostol] *Jeksperim. i klinich. farmakologija.* 2007, no70(4), S. 30-31 (In Russ.)

6. Patent no 2394814 ot 22.05.2009 / *Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrahmanova S.F., Baschenko N.Zh., Zarudij F.S., Kislicina K.S., Miftahov M.S.* (±)-11,15-Didezoksi-16-metil-16-gidroksi-prostaglandin E1, projavljajushhij uterotonicheskuju aktivnost'. Opubl. 20.07.2010. Bjull. izobr. no 20.

7. Pis'mo Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 15 oktjabrja 2015 g. no 15-4/10/2-6120 «Medikamentoznoe pryevanie beremennosti».

8. *Tutykina O.V., Egorova A.T., Vinogradov K.A.* Tjzhelye akusherskie oslozhnenija («Near Miss»): problemy, poiski, reshenija [Severe obstetric complications («Near Miss»): problems, searches, solutions] *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza.* 2016, T. 11, no4, S. 606-612 (In Russ.) Doi: 10.14300/Mnnc.2016.11149.

9. *Jalkaev A.G.* Jeksperimental'noe issledovanie kombinacij vspomogatel'nyh veshhestv v tehnologii tverdoj dozirovannoj lekarstvennoj formy 11-dezoksимизопростол [Experimental study of combinations of excipients in the technology of solid dosage form of 11-deoxyimipoprostol] *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2016, T. 11, no5(65). S. 102-105 (In Russ.)

10. *Abdel-Aleem H.* Misoprostol for cervical ripening and induction of labour: RHL commentary. Geneva: The WHO Reproductive Health Library, 2011.

11. *Berard V.* Instability of misoprostol tablets stored outside the blister: a potential serious concern for clinical outcome in medical abortion / Berard V., Fiala C., Cameron S. et al. Plos One. 2014. Vol. 9, Iss. 12. Rezhim dostupa: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112401>.

12. *Dodd J.M., Crowther C.A.* Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death Cochrane Database Syst Rev. 2010. Issue 4. P. 126.

13. *Kararli T.T.* Physical state of misoprostol in hydroxypropyl methylcellulose films / Kararli T.T., Needham T.E., Senl C.J., et al. *Pharm. Res.* 1990. Vol. 7, Iss. 11. P. 1181-1185. DOI: 10.1023/A:1015944628723.

14. *Say L.* Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / Say L., Chou D., Gemmill A., et al. *Lancet Global Health.* 2014. Vol. 2, Iss. 6. P. 323-333.

15. *Winikoff B.* Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial / Winikoff B., Dabash R., Durocher J., et al. *Lancet.* 2010. Vol. 375 (9710). P. 210-216.

## Контактная информация

**Ялкаев Александр Георгиевич** – аспирант кафедры фармации ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: [alexander-platz@mail.ru](mailto:alexander-platz@mail.ru)