

---

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Wydział Farmaceutyczny.  
Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: prof. dr farm. Henryk Nerlo

Henryk NERLO, Zofia WIELUŃSKA

**Korelacja między wynikami przyspieszonego starzenia  
a przechowywania tabletek witaminy C w warunkach normalnych**

The Correlation between the Results of Keeping Vitamin C Tablets  
under Accelerated Storage Test and under Normal Conditions

Trwałość preparatów farmaceutycznych jest bardzo ważnym zagadnieniem zarówno z terapeutycznego, jak i ekonomicznego punktu widzenia. Zgodnie z definicją Schou (1) przez trwałość preparatu uważa się okres od jego wyprodukowania aż do chwili, gdy nie odpowiada już wymaganiom farmakopei lub jego działanie farmakologiczne zmniejszy się o 10%. Ustalenie trwałości preparatów leczniczych wymaga niejednokrotnie przeprowadzania kosztownych analiz oraz długiego czasu przechowywania i badania tych preparatów. W celu skrócenia czasu wymaganych badań podjęto próby przyspieszania procesów, które w normalnych warunkach powodują rozkład substancji czynnych przez zastosowanie metod przyspieszonego starzenia. Do najczęściej stosowanych metod przyspieszonego starzenia należą: przechowywanie w podwyższonej temperaturze — tzw. metody termostatowe (2, 3), wygrzewanie z równoczesnym napowietrzaniem (4, 5, 6, 7, 8), naświetlanie promieniami UV (9) i przechowywanie w pomieszczeniach o różnej wilgotności (10). Do tego celu przystosowane są specjalne komory utrzymujące stałą temperaturę, wilgotność, przepływ powietrza i natężenie oświetlenia.

Green (11) opracował programy badań stabilności leków płynnych do użytku wewnętrznego oraz tabletek. Programy te wyznaczają rodzaje, terminy i ilości poszczególnych badań. Według zawartych w nich wytycznych leki badane na trwałość powinny być przechowywane w temp.  $+50^{\circ}\text{C}$ ,  $+37^{\circ}\text{C}$ ,  $+25^{\circ}\text{C}$ , w pomieszczeniach o wilgotności 80%, 50% i 22% i poddawane naświetleniu o różnym stopniu intensywności. A. Lordi i Scott (12) wprowadzają karty trwałości przy badaniach leków metodami przyspieszonego starzenia.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

W pracy podjęto próbę ustalenia korelacji między trwałością tabletek witaminy C poddanych przyspieszonemu starzeniu, a przechowywanymi

w warunkach normalnych, oraz stwierdzenia przydatności powszechnie stosowanych metod przyspieszonego starzenia w przypadku tabletek witaminy C.

Tabletki z witaminą C przygotowano wg następującego przepisu:

witamina C	50 cz.
laktoza	73 „
sacharoza	72 „
talk	4 „
stearynian magnezu	1 „

Laktozę i sacharozę zgranulowano na mokro spirytusem 70°. Wysuszony w temp. +40°C i odsiany od pyłu granulatu wymieszano z witaminą C i substancjami poślizgowymi talkiem i stearynianem magnezu i stabledkowane. Teoretyczna zawartość witaminy C w tabletkce 50 mg, faktyczna 45 mg.

Część tabletek przechowywano w warunkach normalnej temperatury pokojowej. Drugą część poddano przyspieszonemu starzeniu przechowując je w temperaturze +40°C i +60°C, w temp. pokojowej w atmosferze wysyczonej wilgocią; oziębiano w lodówce a następnie przechowywano w temperaturze pokojowej. Zawartość witaminy C w tabletkach oznaczano metodą jodometryczną według Suplementu III do FP III (13).

Tab. 1. Zawartość witaminy C w tabletkach przechowywanych w temperaturze pokojowej. Zawartość początkowa 0,045 g  
Vitamin C content in tables stored at room temperature

Termin oznaczeń w miesiącach	Bez dostępu powietrza				Z dostępem powietrza			
	Zawartość wit. C w g		Ubytek wit. C w %%		Zawartość wit. C w g		Ubytek wit. C w %%	
	na światle	w ciemn.	na światle	w ciemn.	na światle	w ciemn.	na światle	w ciemn.
1	0,045	0,045	0	0	0,045	0,045	0	0
2	0,045	0,045	0	0	0,0440	0,045	2,22	0
3	0,0449	0,045	0,22	0	0,0434	0,045	3,55	0
4	0,0437	0,0441	2,9	2,0	0,0430	0,0445	4,44	1,11
5	0,0429	0,0434	4,67	3,55	0,0416	0,0441	7,55	2,0
6	—	0,0434	—	3,55	0,0411	0,0440	8,67	2,22
7	0,0421	0,0427	6,44	5,10	0,0392	0,0432	12,89	4,0
8	0,0416	0,0424	7,55	5,78	0,0385	0,0421	14,44	6,44
9	0,0411	0,0420	8,67	6,67	0,0385	0,0419	14,44	6,89
10	0,0406	0,0419	9,78	6,89	—	0,0412	—	8,44
11	0,0397	0,0410	11,78	8,89	0,0370	0,0402	17,78	10,66
12	0,0384	0,0402	14,67	10,67	0,0361	0,0392	19,78	12,9

Tabletki przechowywane w temperaturze pokojowej podzielono na 4 grupy. I grupa była przechowywana bez dostępu powietrza, w słoikach szczelnie zaparafinowanych w miejscu ciemnym. II grupa — bez dostępu powietrza na świetle. III grupa — z dostępem powietrza w miejscu ciemnym. IV grupa — z dostępem powietrza na świetle.

Tabela 1 przedstawia zawartość witaminy C w tabletkach przechowywanych w temperaturze pokojowej. W tabletkach przechowywanych w ciemności obniżenie zawartości witaminy C wystąpiło po 4 miesiącach, a w tabletkach wystawionych na działanie światła po 1 i 2 miesiącach. Najmniejszy spadek zawartości witaminy C obserwowano w tabletkach przechowywanych w naczyniach szczelnie zamkniętych w ciemności; po 6 miesiącach 3,55% a po 12 miesiącach 10,67%. Największy spadek wystąpił w tabletkach przechowywanych w naczyniach otwartych na świetle — po 6 miesiącach 8,67%, a po 12 miesiącach 19,78%. Na tak duży rozkład witaminy C w tych tabletkach może wpływać również duża wilgotność pomieszczenia, w którym je przechowywano.

Tab. 2. Zawartość witaminy C w tabletkach przechowywanych w temp. +40°C.  
Zawartość początkowa 0,045 g  
Vitamin C content in tablets stored at a temp. +40°C

Terminy oznaczeń w dniach	Bez dostępu powietrza		Z dostępem powietrza	
	Zawartość wit. C w g	Ubytek wit. C w %	Zawartość wit. C w g	Ubytek wit. C w %
1	0,045	0	0,0448	0,4
3	0,0448	0,4	0,0445	1,11
5	0,0432	4,0	0,0421	6,44
11	0,0432	4,0	0,0423	6,0
14	0,0423	6,0	0,0411	8,67
21	0,0416	7,55	0,0407	9,55
28	0,0392	12,89	0,0387	14,0

W tabeli 2 zebrano wyniki dotyczące przechowywania tabletek witaminy C w temperaturze +40°C. Jedna seria była przechowywana w słoikach szczelnie zamkniętych, druga w naczyniach otwartych. Kontrolę zawartości przeprowadzono po 1, 3, 5, 11, 14, 21 i 28 dniach. Ubytek substancji czynnej po 3 dniach wynosił 0,4%, po 11 — 4,0%, a po 21 dniach 7,55% w tabletkach przechowywanych bez dostępu powietrza, a 1,11% po 3 dniach, 6,0% po 11 dniach i 9,55%, po 21 dniach z dostępem powietrza.

Tabela 3. Rozpad witaminy C w temp. +60°C był szybszy niż w +40°C. Zawartość kontrolowano jak wyżej. Ubytek witaminy C w tabletkach przechowywanych w naczyniach zamkniętych wyniósł po

Tab. 3. Zawartość witaminy C w tabletkach przechowywanych w temp. + 60°C.  
Zawartość początkowa 0,045 g  
Vitamin C content in tablets stored at a temp. + 60°C

Terminy oznaczeń w dniach	Bez dostępu powietrza		Z dostępem powietrza	
	Zawartość wit. C w g	Ubytek wit. C w %	Zawartość wit. C w g	Ubytek wit. C w %
1	0,0449	0,22	0,0447	0,67
3	0,0441	2,0	0,0431	4,22
5	0,0438	2,67	0,0422	6,22
10	0,0415	7,78	0,0403	10,44
14	0,0401	10,89	0,0364	19,1
21	0,0355	21,11	0,0327	27,33
28	0,0290	35,55	0,0251	44,22

10 dniach 7,78%, po 14 dniach 10,89%, po 21 dniach — 21,11%, a w tabletkach w naczyniach otwartych po 10 dniach 10,44%, po 14 dniach 19,1% i po 21 dniach 27,33%. Przy przechowywaniu tabletek witaminy C w lodówce w temp. +4°C przez 7 dni, a następnie w temperaturze pokojowej nie stwierdzono wpływu oziębiania na zawartość substancji czynnej. Próby przechowywania tabletek w atmosferze wysyczonej wilgocią w temperaturze pokojowej (w eksykatorze nad warstwą wody) nie dały również zadowalających wyników na skutek zbyt szybkiego wilgotnienia tabletek.

Tab. 4. Rozpad witaminy C w tabletkach przechowywanych w różnych warunkach  
Vitamin C decomposition in tablets stored under various conditions

Temp. przechowywania	Warunki przechowywania	Termin oznaczeń	Ubytek witaminy C
+40°C	bez dostępu powietrza	po 21 dniach	7,55%
	z dostępem powietrza	po 21 dniach	9,55%
+60°C	bez dostępu powietrza	po 10 dniach	7,87%
	z dostępem powietrza	po 10 dniach	10,44%
temp. pokojowa	bez dostępu powietrza	po 12 miesiącach w ciemności	10,67%
	z dostępem powietrza	po 6 miesiącach na świetle	8,66%

Tabela 4. Obserwując wyniki otrzymane w tabelkach 1, 2 i 3 można porównać stopień rozpadu witaminy C w tabletkach przechowywanych w temp. +40°C z dostępem powietrza przez 21 dni (rozpad wynosi 9,55%), z przechowywaniem w temp. +60°C z dostępem powietrza (rozpad 10,44%), a rocznym przechowywaniem w opakowaniach szczelnie zam-

kniętych (rozpad 10,67%). Przechowując tabletki bez dostępu powietrza w temp.  $+40^{\circ}\text{C}$  i  $+60^{\circ}\text{C}$  stwierdzono rozkład 7,55 i 7,78%, odpowiadający rozkładowi w tabletkach przechowywanych w temperaturze pokojowej w naczyniach otwartych na światło po 6 miesiącach (8,66%)

### Wnioski

1. Metoda przyspieszonego starzenia, polegająca na przechowywaniu tabletek witaminy C w temperaturze pokojowej w atmosferze wysyczonej wilgocią na skutek szybkiego wilgotnienia tabletek nie może mieć zastosowania praktycznego.

2. Przy przechowywaniu tabletek w lodówce w temp.  $+4^{\circ}\text{C}$  przez 7 dni, a następnie w temperaturze pokojowej przez 3 miesiące, nie stwierdzono wpływu obniżonej temperatury na zawartość witaminy C.

3. Najlepszą metodą przyspieszonego starzenia jest przechowywanie tabletek w temperaturze  $+40^{\circ}\text{C}$  i  $+60^{\circ}\text{C}$ , bowiem przy przechowywaniu tabletek witaminy C w temp.  $+40^{\circ}\text{C}$  w ciągu 21 dni i temp.  $+60^{\circ}\text{C}$  w ciągu 10 dni w naczyniach otwartych uzyskano rozkład witaminy C odpowiadający przechowywaniu w naczyniach zamkniętych w temperaturze pokojowej przez 1 rok.

### PIŚMIENNICTWO

1. Shou S. A.: Schweizerische Apotheker Zeitung 97, 784, 1959.
2. Kirk R. E., Othmer B. F.: Encyclopedia of Chem. Techn. 6, 156, 1951.
3. Lachmann L., Cooper J.: J. Am. Ph. Ass. (Sci. Ed.) 48, 226, 1959.
4. Golden H. J.: J. Am. Ph. Ass. (Sci. Ed.) 40, 119, 1951.
5. Johnson O. C., Kummerow F. A.: J. Am. Oil Chem. Soc. 34, 407, 1957.
6. Dugan L. R., Kraybill H. R.: J. Am. Oil Chem. Soc. 33, 527, 1956.
7. Johnson O. C., Sakuragi T., Kummerow F. A.: J. Am. Oil Chem. Soc. 33, 433, 1956.
8. Gołucki Z., Aniołowska M.: Acta Pol. Pharmaceut. 18, 511, 1961.
9. Gołucki Z., Aniołowska M.: Acta Pol. Pharmaceut. 19, 23, 1962.
10. Rusiecki W.: Biuletyn Instytutu Leków 8, 18, 1961.
11. Green A. R.: Streszczenie z Biul. Inform. Inst. Pharmaceut. 10, 152, 1962.
12. Lordi N. G., Scott M. W.: J. of Pharm. Scienc. 54, 531, 1965.
13. Farmakopea Polska III, Supplement III, PZWL, Warszawa 1962.

Pracę otrzymano 3 VI 1966.

### Корреляция между результатами ускоренного старения и хранения таблеток витамина С в нормальных условиях

#### Резюме

Приготовлены таблетки по 50 мг, содержащие витамин С и обозначено содержание действующего вещества в них.

Часть приготовленных таблеток хранилась в нормальных условиях в течение 1<sup>1/2</sup> года, а вторая часть — в условиях ускоренного старения.

Ускоренное старение таблеток витамина С было проведено с помощью старения при температуре 40 и 60°C, а также при комнатной температуре и различной степени влажности воздуха. Установлено, что в таблетках, хранимых 10 дней при температуре 60° или 21 день при температуре 40°, наблюдается такое же разложение действующего вещества, как при хранении их в течении одного года в нормальных условиях.

Табл. 1. Содержание витамина С в таблетках, хранимых при комнатной температуре. (Первоначальное содержание 0,045 г.)

Табл. 2. Содержание витамина С в таблетках, хранимых при температуре 40°C. (Первоначальное содержание 0,045 г.)

Табл. 3. Содержание витамина С в таблетках, хранимых при температуре 60°C. (Первоначальное содержание 0,045 г.)

Табл. 4. Разложение витамина С в таблетках, хранимых в различных условиях.

### **The Correlation between the Results of Keeping Vitamin C Tablets under Accelerated Storage Test and under Normal Conditions**

#### **S u m m a r y**

Tablets with vitamin C (50 mg each) were prepared and estimated with regard to the content of active substance following different periods of storage at various temperatures. A part of the tablets was stored for one and a half years at room temperature. The other part was put to an accelerated storage test. Under the accelerated test, the tablets were kept in a dryer at a temperature of +40° and +60°C, and at room temperature at various air humidity rates.

It was found out that a 10-day storage of the tablets with vitamin C at +60°C or a 21-day storage at +40°C affect the decomposition of active substance to the same degree as does a one-year period of storage at room temperature.