

ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЯ ФЕКСОФЕНАДИНА В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Хаджиева З.Д.¹, Чумакова В.А.², Губанова Л.Б.¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск-32, пр. Калинина 11, zara-farm@mail.ru

²Бюджетное учреждение Воронежской области «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств», 394051, г. Воронеж, ул. Писателя Маршака д. 1, v.chumakova@yandex.ru

В данной статье исследована стабильность геля с фексофенадином при длительном хранении в естественных условиях. В качестве основного действующего вещества в образцах гелей служил фексофенадин, в качестве вспомогательных веществ: карбопол, глицерин, раствор натрия гидроксида и вода очищенная. Образцы геля хранили в склянках из тёмного стекла с навинчивающимися крышками при комнатной температуре. Измерения проводили по основным показателям качества гелей: описание, значение pH водного извлечения, подлинность, коллоидная и термическая стабильность, количественное определение и микробиологическая чистота. Дополнительно проведены микроскопические исследования при помощи электронного сканирующего микроскопа, а так же доказана неизменность эффективной вязкости образцов геля в процессе хранения. Установлена стабильность показателей качества образцов гелей, установлен срок его годности – 2 года 6 месяцев.

Ключевые слова: фексофенадин, гели, мягкая лекарственная форма, стабильность, срок хранения.

THE STUDY OF THE STABILITY OF THE GEL FEXOFENADINE DURING STORAGE

Khadzhieva Z.D.¹, Chumakova V.A.², Gubanova L.B.¹

¹Pyatigorsk medical-pharmaceutical Institute, 357532, Stavropol territory, Pyatigorsk-32, prospect Kalinina11, zara-farm@mail.ru

²Budgetary institution of the Voronezh region «The Voronezh center of quality control and certification of medicines», 394051, Voronezh, St. Writer Marshak D. 1, v.chumakova@yandex.ru

This article investigated the stability of the gel with Fexofenadine during prolonged storage under natural conditions. As the main active substances in samples of the gels served as Fexofenadine, as excipients: carbopol, glycerin, sodium hydroxide and purified water. The gel samples were stored in jars of dark glass with screw caps at room temperature. Measurements were performed on the main indicators of the quality of the gels: description, pH value of water extract, authenticity, colloidal and thermal stability, quantification, and microbiological purity. Additionally, we performed microscopic studies using scanning electronic microscope, and proved the immutability of effective viscosity of gel samples during storage. Installed stability of quality indicators of samples of gels, set its shelf life is 2 years 6 months.

Keywords: Fexofenadine, gels, soft dosage form, stability, shelf-life.

Среди актуальных проблем особо выделяются те, которые связаны с исследованием стабильности лекарственных средств, в зависимости от различных факторов и установлением оптимальных сроков хранения (или годности) лекарственных средств. Критериями стабильности лекарственных средств являются определенные характеристики, соответствие которым свидетельствует о необходимом уровне качества лекарственных средств. Лекарственные препараты должны быть как высокоэффективными, так и стабильными при длительном хранении и использовании.

Одним из важных показателей мягких лекарственных форм является способность сохранять свои свойства в процессе хранения, не реагировать с носителем, сохранять химические свойства и микробиологическую чистоту, не реагировать с упаковкой [1].

Основным принципом нестабильности лекарственных веществ является изменение количественного содержания действующих веществ, внешнего вида, физических констант. Одной из причин разложения веществ является окисление, которому предшествует процесс гидролиза. Поэтому, при установлении сроков годности лекарственных препаратов, ведут контроль по основным показателям качества в течение всего экспериментального периода [6].

Целью исследования явилось: изучение стабильности и определение срока годности противоаллергического геля с антигистаминным препаратом 3-го поколения – фексофенадином при длительном хранении в естественных условиях.

Материалы и методы. В качестве основного действующего вещества в образцах гелей служил антигистаминный препарат 3-го поколения фексофенадин, в качестве вспомогательных веществ: карбопол 940, глицерин, раствор натрия гидроксида и вода очищенная [8]. В качестве упаковочных материалов использовали склянки вместимостью 25,0 из темного стекла с навинчивающейся крышкой. Измерения проводили на трех сериях лекарственной формы после приготовления и через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев по всем основным показателям качества: описание, значение рН водного извлечения, подлинность, коллоидная и термическая стабильность, количественное определение, микробиологическая чистота в соответствии с разработанными методиками [2].

Результаты и обсуждение. Сроки хранения геля устанавливали посредством мониторинга показателей качества в процессе естественного хранения в склянках из темного стекла с навинчиваемой крышкой при комнатной температуре.

Результаты определения срока годности гелей фексофенадина по основным показателям качества представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты определения срока годности гелей с фексофенадином

№ серии	Срок хранения (мес.)	Описание	Подлинность	рН	Коллоидная и термическая стабильность	Количественное содержание фексофенадина, %	Микробиологическая чистота
1	6	соотв.	соотв.	6,89	стаб.	0,998	соотв.
	12	соотв.		6,91		1,002	
	18	соотв.		6,95		0,990	
	24	соотв.		6,99		0,989	
	30	соотв.		6,97		0,991	
	36	несоотв.		6,98		0,987	
2	6	соотв.		6,97		1,008	
	12	соотв.		7,01		1,002	

	18	соотв.	соотв.	6,99	стаб.	0,997	соотв.
	24	соотв.		6,95		0,993	
	30	соотв.		7,02		0,995	
	36	несоотв.		7,05		0,991	
3	6	соотв.	соотв.	6,89	стаб.	1,009	соотв.
	12	соотв.		6,88		1,011	
	18	соотв.		6,92		1,006	
	24	соотв.		6,85		1,001	
	30	соотв.		6,91		1,003	
	36	несоотв.		6,96		1,005	

После хранения при комнатной температуре *органолептические свойства* гелей оставались неизменными, гели представляли собой прозрачную желеобразную массу со специфическим запахом, без посторонних примесей с допустимым присутствием пузырьков воздуха, не наблюдалось изменения консистенции и расслоения.

Дополнительно, для подтверждения неизменности органолептических показателей гелей была проведена микроскопическая оценка свежеприготовленного геля и после 30 месяцев хранения на электронном сканирующем микроскопе при увеличении в 500нм, по результатам которой образцы сохраняют свою однородность и стабильность в течении 30 месяцев. (рис. 1). Данные эксперимента по микроскопии получены с помощью научно-технической базы ЦКПНО ВГУ.

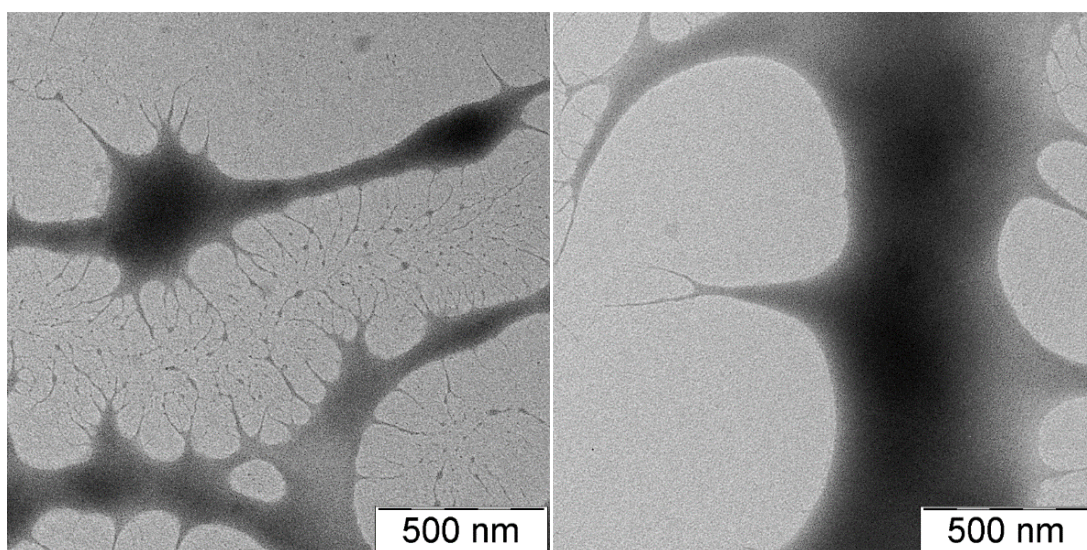


Рис.1. Микроскопическое исследование гелей: а) после изготовления (слева); б) после 30 месяцев хранения (справа)

Значение *pH* водного извлечения гелей фексофенадина определяли потенциометрически, с использованием рН – метра «150 М», ООО «АНТЕХ», Белоруссия. К 2,0 г исследуемого геля добавляли 50 мл дистиллированной воды (рН—6,2-7,0), смесь тщательно перемешивали в течение 5 минут и измеряли рН потенциометрическим методом по ГФ XI, вып. 1, с. 113—115.

Во всех образцах, хранившихся при комнатной температуре, практически не изменился и соответствовал нормируемым показателям рН кожи - 6,5-7,5.

Коллоидную стабильность изготовленных образцов геля фексофенадина определяли в соответствии с ГОСТ 29188.3-91 "Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсий" при центрифугировании проб (1,0 г) в течение 5 минут при скорости 6000 об/мин на лабораторной центрифуге ОПН – 8 АО ТНК «Дастан», Россия. В проведенных испытаниях по анализу коллоидной стабильности гели были устойчивы на протяжении всего срока наблюдения, не наблюдалось выделения водной фазы [5].

Термическую стабильность изготовленных образцов геля фексофенадина определяли в соответствии с ГОСТ 29188.3-91 в условиях резко меняющихся температур. Для этого образцы термостатировали в течение 7 суток при 40 - 42 °С, после чего их помещали в холодильник со средней температурой 8 °С на 7 дней, а затем еще в течение 3-х суток выдерживали при комнатной температуре (20°С). Термостабильность оценивали визуально. Образцы гелей считались стабильными, при проведении испытаний ни в одном не наблюдалось расслоения фаз на протяжении всего срока проведения эксперимента.

Проводимый в период хранения *бактериологический анализ* подтвердил, что подобранные в ходе экспериментальных исследований условия приготовления гелей с фексофенадином обеспечивают соответствующую микробиологическую чистоту.

Реологические исследования по изучению структурной стабильности гелей с фексофенадином проводили на приборе «RheotestII». Данные исследования свидетельствовали о неизменности структурно-механических характеристик образцов гелей. Все образцы представляли собой тиксотропные системы, достаточно стабильные и пластичные, способные легко намазываться на кожу и выдавливаться из туб. Установлено, что показатель эффективной вязкости у 1% геля фексофенадина после хранения изменился незначительно в пределах $\pm 5 \%$, что говорит о стабильности реологических свойств лекарственной формы [4].

Для идентификации фексофенадина в разработанном геле, а также для определения возможных продуктов реакции, при изготовлении геля фексофенадина и после его хранения использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение подлинности и количественного определения проводили на хроматографе жидкостном микроколоночном «Милихром 5», ЗАО «Научприбор», Россия [7].

С помощью данного метода установлено, что в свежеприготовленном геле фексофенадина и в геле после хранения отсутствуют возможные продукты разложения и других физико-химических реакций.

Результаты количественного анализа по разработанным нами методикам свидетельствовали, что содержание фексофенадина в хранившихся гелях находилось в пределах ошибок методов их определения [3].

Заключение. Таким образом, по совокупности данных, полученных в результате проведенных исследований, доказано, что основные показатели качества лекарственной формы в процессе хранения в стеклянной герметично укупоренной таре остаются в пределах нормы и существенно не изменяются. Установлено, что гель с фексофенадином можно хранить в течение 2,5 лет при вышеуказанных условиях.

Список литературы

1. Аюпова Р.Б., Сакипова З.Б., Бисендбаев Э.М. /Исследование стабильности стоматологического геля с эфирным маслом из *Abiessibirica* // Аюпова Р.Б., Сакипова З.Б., Бисендбаев Э.М.. Вестник Алматинского технологического университета. – 2014. – № 2. – С. 58-60.
2. Козинцева В.А., Хаджиева З.Д., Дзюба В.Ф. /Разработка состава гидрогеля для лечения аллергических заболеваний кожи/ Козинцева В.А., Хаджиева З.Д., Дзюба В.Ф. // XIII конференция молодых учёных и специалистов посвящённая 75-летию СОГМА «Молодые учёные – медицине» – Владикавказ, 2014 .
3. Козинцева В.А., Хаджиева З.Д., Дзюба В.Ф./Анализ лекарственных препаратов противоаллергического действия/ Козинцева В.А., Хаджиева З.Д., Дзюба В.Ф. //Всероссийский Съезд фармацевтических работников, сборник материалов.– М., 2014. – С. 128-130.
4. Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Теунова Е.А. /Определение реологических показателей и создание технологической схемы производства олеогеля // Хаджиева З.Д., Зилфикаров И.Н., Теунова Е.А. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2010. – Т.22. – №12-2. – С. 58-61.
5. Хаджиева З.Д., Кузнецов А.Б., Бирюкова Д.В./ Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов// Хаджиева З.Д., Кузнецов А.Б., Бирюкова Д.В. Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5-2. – С. 436-440.
6. Хаджиева З.Д., Тигеева З.Б. /Исследования по выбору оптимальной мазевой основы наружной лекарственной формы для лечения атопического дерматита// Хаджиева З.Д., Тигеева З.Б. Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 155-158.

7. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А./ Выбор оптимального состава геля фексофенадина противоаллергического действия// Хаджиева З.Д., Чумакова В.А.. Научно-практический журнал «Фармация и фармакология».– 3(10). – 2015. – С. 57-60.
8. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б./Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах *in vitro* // Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б.. Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №1; URL: www.science-education.ru/125-19917.

Рецензенты:

Компанцев Д.В., д.фарм.н., заведующий кафедрой технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета, г. Пятигорск;

Черников М.В., д.м.н., декан факультета высшего профессионального образования Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета, г. Пятигорск.