

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.077

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.30 EDN: QEQAWX

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ГЕЛЯ С ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТОМ© Тюнина Е.Д.¹, Лосенкова С.О.²¹ООО «Озон», Россия, 445351, Самарская область, Жигулёвск, ул. Песочная 11²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Изучение стабильности модельных составов трансдермального гидрогеля с холина альфосцератом методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении в естественных условиях в течение 12 месяцев в алюминиевых тубах с внутренним лаковым покрытием различных производителей, а также методом ускоренных испытаний при хранении в течение 9 месяцев.

Методика. Авторами разработаны составы трансдермального геля с ноотропом холина альфосцератом и проведено исследование их стабильности двумя методами. Для исследования стабильности методом долгосрочных испытаний гели двух составов закладывали в лабораторный холодильник в алюминиевых тубах на хранение при температуре 8-15°C и влажности 55-65%, а также в темное место при комнатной температуре 20-25°C и влажности 55-65%. Контроль показателей («Описание», «Подлинность», «Количественное содержание», «Единичная примесь», «Сумма примесей» и «водородный показатель рН») проводили через определенные промежутки времени: непосредственно после приготовления геля (до фасовки в тубы), а также через 3, 6, 9 и 12 месяцев их хранения. Для исследования стабильности методом ускоренных испытаний гели в алюминиевых тубах закладывали в термостат при температуре 38-42°C и влажности 70-80% на 9 месяцев (что соответствует 36 месяцам хранения в пересчете на естественное хранение согласно методике).

Результаты. При исследовании стабильности гелей по показателям «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «рН» в течение всех периодов наблюдения фиксировали незначительные изменения качества гидрогеля №1 при исследовании методом долгосрочных испытаний в процессе его хранения при температуре от 20 до 25°C, а также от 8 до 15°C. По результатам ускоренных испытаний стабильности определили, что гель с холина альфосцератом состава №1 потенциально может иметь срок годности в тубе производства ООО «Линхардт-Алтай» 24 месяца. При исследовании геля состава №2 методом долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев хранения определили, что он соответствовал нормируемым показателям при хранении в тубе №2 при температуре 8-15 °C.

Заключение. По результатам исследований результаты стабильности без значительных изменений качества лекарственного препарата показал трансдермальный гель с холина альфосцератом состава №1 (состав: холина альфосцерат, карбомер Ultrez10, метилгидроксibenзоат, 1М раствор натрия гидроксида, вода очищенная), который на протяжении всех периодов наблюдения хранился при различных температурных режимах в тубе производства ООО «Линхардт-Алтай» в естественных условиях в течение 12 месяцев. Перспективным является продолжение исследования стабильности гелей методом долгосрочных испытаний в течение 24 месяцев.

Ключевые слова: гидрогель, холина альфосцерат, долгосрочные испытания стабильности, ускоренные испытания

STABILITY STUDY OF TRANSDERMAL GEL WITH CHOLINE ALFOSCERATE

Tyunina E.D.¹, Losenkova S.O.²¹Ozon LLC, 11, Pesochnaya St., Russia, 445351, Samara region, Zhigulevsk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. Study of the stability of model formulations of transdermal hydrogel with choline alfoscerate by long-term stability tests during storage under natural conditions for 12 months in aluminum tubes with internal lacquer coating from various manufacturers, as well as by the met.

Methods. The authors developed the formulations of transdermal gel with choline nootropic alfoscerate and studied their stability by two methods. To study stability by long-term testing, gels of the two compositions were stored in a laboratory refrigerator in aluminum tubes at a temperature of 8-15°C and humidity of 55-65%, as well as in a dark place at room temperature of 20-25°C and humidity of 55-65%. Monitoring of indicators ("Description, Authenticity, Quantity, Single Impurity, Sum of Impurities, and Hydrogen pH") was carried out at certain intervals: immediately after the preparation of the gel (before packaging in tubes), as well as after 3, 6, 9 and 12 months of their storage. To study stability by the method of accelerated tests, gels in aluminum tubes were put into a thermostat at a temperature of 38-42°C and humidity of 70-80% for 9 months (which corresponds to 36 months of storage in terms of natural storage according to the method [1]).

Results. When studying the stability of gels by the indicators "Description", "Quantitative determination", "Single impurity", "Sum of impurities", "pH", during all observation periods, insignificant changes in the quality of hydrogel No. 1 were recorded during the study by long-term tests during its storage at a temperature of 20 to 25°C, as well as from 8 to 15°C. Based on the results of accelerated stability tests, it was determined that the gel with choline alfoscerate of composition N1 could potentially have a shelf life of 24 months in a tube produced by Linhardt-Altai LLC. During the study of gel composition No. 2 by the method of long-term tests during 12 months of storage, it was determined that it complied with the standardized indicators when stored in tube No. 2 at a temperature of 8-15°C.

Conclusion. According to the results of the studies, the stability results without significant changes in the quality of the drug were shown by a transdermal gel with choline alfoscerate of composition No. 1 (composition: choline alfoscerate, Ultrez10 carbomer, methyl hydroxybenzoate, 1M sodium hydroxide solution, purified water), which was stored at various temperatures in a tube manufactured by Linhardt-Altai LLC in natural conditions for 12 months during all periods of observation. It is promising to continue the study of the stability of gels by means of long-term tests for 24 months.

Keywords: hydrogel, choline alfoscerate, long-term stability tests, accelerated tests

Введение

Исследование стабильности лекарственных препаратов (ЛП) на стадии разработки является неотъемлемой частью создания новых ЛП. Для изучения стабильности ЛС используют долгосрочные, ускоренные, промежуточные испытания стабильности, а также стрессовые испытания, включая испытания на фотостабильность (ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС»). При исследовании стабильности ЛП одновременно с изучением стабильности действующего и вспомогательных веществ оценивают их совместимость [11, 14]. Согласно ОФС «Аспекты исследования стабильности лекарственных средств», а также ОФС «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» Государственной фармакопеи XV издания, стабильность – способность лекарственного средства (ЛС) сохранять химические, физические, микробиологические, биофармацевтические и фармакологические свойства в определённых границах в течение установленного срока годности. В зависимости от сохраняемых свойств определены условия, которые характеризуют тот или иной вид стабильности ЛС [9].

Химическая стабильность – сохраняются химическая целостность и количественное содержание/активность каждого действующего вещества в пределах допустимых значений. Физическая стабильность – сохраняются исходные физические свойства ЛС, включая внешний вид, вкус, однородность, растворимость, суспендируемость. Микробиологическая стабильность – сохраняются стерильность или микробиологическая чистота ЛС в соответствии с установленными требованиями; эффективность присутствующих антимикробных консервантов сохраняется в пределах допустимых значений. Терапевтическая стабильность – терапевтический эффект ЛП не меняется. Токсикологическая стабильность – не происходит заметного повышения токсичности ЛП. Для сохранения надлежащего качества, эффективности и безопасности ЛС в течение установленного срока годности необходимо учитывать факторы, влияющие на его стабильность. Один и тот же фактор может привести к потере как одного, так и нескольких видов стабильности. Требования к изучению стабильности и установлению сроков годности лекарственных средств промышленного производства регламентированы в вышеуказанных ОФС ГФ РФ XV издания [9].

Методика

Авторами разработаны два состава 4% трансдермального гидрогеля с холина альфосцератом: Состав №1: холина альфосцерат (ООО «Бион», Россия), гелеобразователь карбомер ULTREZ 10 («LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS EUROPE BV», Бельгия), антимикробный консервант метилпарагидроксибензоат («UENO FINE CHEMICALS INDUSTRY, LTD», Япония), 1М раствор натрия гидроксида (АО «БСК», Россия) для активации гелеобразователя, вода очищенная.

Состав №2: холина альфосцерат (ООО «Бион», Россия), карбомер ULTREZ 10 («LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS EUROPE BV», Бельгия), для активации гелеобразователя трололамин (ООО «Синтез ОКА», Россия), антимикробный консервант бензолкония хлорид («UNILAB CHEMICALS & PHARMACEUTICALS PVT, LTD», Индия), вода очищенная [12].

После приготовления репрезентативные образцы полученных гелей отбирали для проведения физико-химического контроля по целевым показателям и затем дозировано (по 30 гр.) помещали в тубы с внутренним лаковым покрытием с помощью тубонаполнительной машины. Гели двух составов в алюминиевых тубах закладывали на естественное хранение в темное место при комнатной температуре 20-25°C и влажности 55-65%, а также в лабораторный холодильник при температуре 8-15°C и влажности 55-65%. Для исследования стабильности методом ускоренных испытаний алюминиевые тубы с гелями закладывали в термостат при температуре 38-42 °C (40°C) и влажности 70-80%. Продолжительность долгосрочного испытания в естественных условиях составила 12 месяцев с момента приготовления, а ускоренных испытаний стабильности – 9 месяцев (т. к. в вышеперечисленных условиях один месяц ускоренного «старения» соответствует четырем месяцам хранения в естественных условиях). Оба варианта геля хранились в тубах с внутренним лаковым покрытием двух разных производителей (туба 1 – производства ООО «Линхардт – Алтай» и туба 2 производства ООО «Тубный завод»). Результаты исследований стабильности позволяют дать оценку поведению новых составов ЛП, установить срок годности, определить оптимальные условия хранения и подходящую первичную упаковку для ЛП [3, 5, 9, 11, 15].

Изучение стабильности должно включать испытания таких характеристик ЛС, которые подвержены изменениям в процессе хранения и которые, вероятно, могут оказать влияние на качество, безопасность и/или эффективность ЛС. Поэтому контроль качества гелевых составов проводили по показателям «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «рН» по следующим временным точкам контроля: сразу же после приготовления геля (до фасовки в тубы), через 3, 6, 9 и 12 месяцев хранения гидрогелей. Значение рН геля измеряли при помощи рН-метра АНИОН 4100 [1, 4].

Нормы качества для геля формировали в соответствии с ОСТом 91 500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».

По показателю «Описание» контролировали органолептические свойства: цвет, запах, внешний вид (однородность), агрегатное состояние. На протяжении всего периода исследования гель по показателю «Описание» не должен изменяться.

По показателю «Подлинность» методом ВЭЖХ подтверждали наличие в составе гелей холина альфосцерата гидрата при одновременном определении его количественное содержание: время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, полученного при количественном определении холина альфосцерата, соответствует времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца холина альфосцерата гидрата [10]. По показателю «Количественное определение» исследование проводили методом ВЭЖХ.

Испытуемый раствор: для приготовления раствора 2,0 г гелевого образца помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, прибавляли 12,0 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин., обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. Раствор использовали свежеприготовленным.

Для приготовления раствора стандартного образца (СО) холина альфосцерата гидрата около 98 мг холина альфосцерата гидрата помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, растворяли в 12,0 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин., обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин., при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Хроматографические условия: колонка хроматографическая из нержавеющей стали размером 250×4,6 мм, заполненная аминопропилсиликагелем, например, Kromasil 100-5-NH₂ (AkzoNobel), с размером частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям проверки пригодности хроматографической системы. Температура колонки: 30°C. Температура детектора: 35°C. Детектор рефрактометрический. Подвижная фаза – вода для хроматографии. Скорость потока подвижной фазы: 0,5 мл/мин. Объем вводимой пробы: 10 мкл. Время уравнивания колонки не менее трех часов. Время удерживания пика холина альфосцерата около 10 мин.

По 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца (СО) холина альфосцерата гидрата (не менее трех вводов пробы) последовательно хроматографировали на жидкостном хроматографе с рефрактометрическим детектором.

Проверка пригодности хроматографической системы: хроматографическая система считается пригодной, если для хроматограмм раствора СО холина альфосцерата гидрата выполняются следующие условия: эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику холина альфосцерата, не менее 2000 теоретических тарелок; относительное стандартное отклонение площади пика холина альфосцерата не более 2,0%; фактор асимметрии пика холина альфосцерата не более 2,0.

Содержание С₈H₂₀NO₆P (холина альфосцерата) в 1 мл препарата в миллиграммах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S * a_0 * 20 * P * (100 - w) * 100}{S_0 * a * 20 * 100 * 100} = \frac{S * a_0 * P * (100 - w)}{S_0 * a * 100}$$

, где S – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме испытуемого раствора; S₀ – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме раствора СО холина альфосцерата гидрата; a – навеска препарата, в миллиграммах; a₀ – навеска СО холина альфосцерата гидрата, в миллиграммах; W – содержание воды в СО холина альфосцерата гидрата, в процентах; P – содержание основного вещества в СО холина альфосцерата гидрата, в пересчете на безводный холина альфосцерат, в процентах [13].

Определение примесей проводили методом ВЭЖХ одновременно с количественным определением содержания холина альфосцерата гидрата. Условия хроматографирования, приготовление подвижной фазы, раствора СО холина альфосцерата гидрата и испытуемого раствора приведены выше. Приготовление растворов и хроматографический анализ проводили в условиях максимальной защиты от света.

Раствор сравнения: 5,0 мл раствора СО холина альфосцерата гидрата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы: около 10 мг стандартного образца глюкозы помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяли в 10 мл раствора стандартного образца холина альфосцерата гидрата, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали. Раствор использовали свежеприготовленным [2, 6].

Раствор «плацебо»: около 480 мг смеси вспомогательных веществ, входящих в состав геля в соответствующих пропорциях, помещали в мерную колбу вместимостью 20,0 мл, прибавляли 12 мл воды, встряхивали на орбитальном шейкере со скоростью 350 об/мин в течение 20 мин, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, при необходимости охлаждали до комнатной температуры, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

Хроматографировали подвижную фазу, раствор «плацебо», раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения (получая не менее трех хроматограмм) и испытуемый раствор. Время хроматографирования испытуемого раствора, раствора «плацебо» и подвижной фазы должно быть не менее двукратного времени удерживания пика холина альфосцерат.

Время удерживания пика холина альфосцерата около 10 мин. Относительное время удерживания пика глюкозы (относительно пика холина альфосцерата) составляет около 0,7. Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографическая система считается пригодной, если:

1. На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками холина альфосцерата и глюкозы не менее 3,0.
2. На хроматограмме раствора сравнения: относительное стандартное отклонение площади пика холина альфосцерат не более 2,0%; эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику холина альфосцерата, не менее 2000; фактор асимметрии пика холина альфосцерат не более 2,0.

Содержание единичной не идентифицированной примеси в препарате в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S * a_0 * P * (100 - w) * 100}{S_0 * a * 100 * 100}$$

, где S – площадь пика единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора; S₀ – площадь пика холина альфосцерата на хроматограмме раствора сравнения; a – навеска препарата, в миллиграммах; a₀ – навеска СО холина альфосцерата гидрата, в миллиграммах; W – содержание воды в СО холина альфосцерата гидрата, в процентах; P – содержание основного вещества в СО холина альфосцерата гидрата, в пересчете на безводный холина альфосцерат, в процентах.

Определение значения водородного показателя (рН) проводили непосредственно в препарате потенциометрическим методом по методике, представленной в ОФС ГФ РФ «Ионометрия» [9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС» для каждого конкретного испытания ЛС должны быть определены критерии приемлемости, представляющие собой числовые пределы, интервалы или другие критерии. Перечень показателей качества, методов их определения и критериев приемлемости, которым должен соответствовать ЛП, регламентируют спецификации на выпуск и на срок годности ЛС [8]. Критерии приемлемости для трансдермального геля с холина альфосцератом следующие: содержание холина альфосцерата в составе ЛП – 3,6-4,4%, единичная примесь (%) – 1%, сумма примесей – 4%, значение водородного показателя рН – от 5,0 до 6,5 [НД «Холина альфосцерат раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250мг/мл»].

Результаты исследования стабильности методом долгосрочных испытаний при различных температурных режимах хранения в течение 12 месяцев в алюминиевых тубах с внутренним лаковым покрытием двух различных производителей, а также методом ускоренных испытаний гелевого состава №1 и гелевого состава №2 с холина альфосцератом (средние значения), представлены в таблицах №1 и №2.

Анализируя результаты исследования стабильности геля состава №1, представленные в таблице №1, по «Описанию» модельный состав представлял собой прозрачный, однородный гель. Однако, при исследовании стабильности методом ускоренных испытаний при температуре 40°C спустя 9 месяцев хранения (что в пересчете на естественное старение составляет 36 месяцев) гель в тубе №1 приобрел светло-желтый цвет, при этом по остальным контролируемым показателям («Количественное содержание», «водородный показатель рН», «Единичная примесь», «Сумма примесей») гель состава №1 был стабилен. Изменение окраски геля может свидетельствовать о протекающих процессах окисления. В большинстве случаев процесс окисления ЛС запускается, когда показатели рН превышают оптимальные, в присутствии многовалентных ионов тяжёлых металлов (медь, железо и др.), а также под воздействием кислорода воздуха и ультрафиолетового излучения (ОФС «Аспекты стабильности ЛС»). Таким образом, оптимальной для хранения геля состава №1 является температура 8-15°C.

Холина альфосцерат гидрат представляет собой субстанцию-жидкость вязкой консистенции, прозрачную, бесцветную или слегка окрашенную. Субстанция очень легко или легко растворима в воде, легко растворима в спирте 96%. Значение рН 5,0-7,0. Родственных примесей – не более 4%. Хранить субстанцию необходимо в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C [7].

Таблица 1. Результаты исследования стабильности трансдермального геля с холина альфосцератом (состав №1)

Точки контроля (месяцы)	Метод испытаний стабильности	Туба	Описание	Количественное определение, %	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %	Значение pH
Свежеприготовленный	-	-	Прозрачный гель	4,49±0,02±0,1	н/о	н/о	5,20±0,013
3	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,61±0,083	3,2±0,121	3,2±0,085	5,13±0,016
		2	Прозрачный гель	3,62±0,139	3,4±0,102	3,4±0,139	5,07±0,013
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,12±0,089	н/о	н/о	5,14±0,023
		2	Прозрачный гель	4,2±0,098	н/о	н/о	5,16±0,013
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель	3,5±0,107	4,2±0,174	4,2±0,102	5,05±0,035
		2	Прозрачный гель	2,8±0,092	н/о	н/о	5,04±0,031
6	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,0±0,07	н/о	н/о	5,10±0,009
		2	Прозрачный гель	4,1±0,014	н/о	н/о	5,11±0,025
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,2±0,071	н/о	н/о	5,10±0,016
		2	Прозрачный гель	3,3±0,117	29,0±0,85	29,0±0,85	5,18±0,009
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель	3,9±0,156	н/о	н/о	5,10±0,029
		2	Прозрачный гель	3,8±0,132	н/о	н/о	5,08±0,026
9	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,2±0,069	1,3±0,06	1,4±0,07	5,31±0,016
		2	Прозрачный гель	3,5±0,101	н/о	н/о	5,07±0,021
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,8±0,011	н/о	н/о	5,07±0,013
		2	Прозрачный гель	3,3±0,011	0,6±0,031	0,7±0,030	5,10±0,013
	Ускоренное испытание 40°C	1	Прозрачный гель светло-желтого цвета	4,0±0,124	н/о	н/о	5,13±0,027
		2	Прозрачный гель	3,2±0,158	н/о	н/о	5,06±0,023
12	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,8±0,112	1,2±0,051	2,6±0,108	5,27±0,013
		2	Прозрачный гель	3,7±0,083	1,5±0,072	3,2±0,107	5,02±0,017
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	4,3±0,093	1,1±0,043	1,1±0,047	5,10±0,016
		2	Прозрачный гель	4,3±0,093	1,0±0,051	1,3±0,063	5,10±0,014

Свежеприготовленный трансдермальный гель состава №2 также представлял собой по «Описанию» прозрачный, однородный гель, однако, по завершению исследования методом ускоренного испытания при 40°C в тубе №1 гель приобрел светло-желтую окраску, а в тубе №2 гель состава №2 изменил консистенцию и превратился в прозрачную жидкость светло-желтого цвета. По другим нормируемым показателям («Количественное определение», «водородный показатель pH», «Единичная примесь», «Сумма примесей») гель состава №2 был стабильным именно в тубе №2.

При исследовании геля состава №2 методом долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев хранения определили, что он соответствовал нормируемым показателям при хранении в тубе №2 при температуре 8-15°C.

Таким образом, наиболее стабильным по нормируемым показателям явился состав трансдермального геля №1 с холина альфосцератом. Перспективным является проведение дополнительных исследований стабильности методом долгосрочных испытаний состава №1, а также состава №2 в течение 24 месяцев.

Таблица 2. Результаты исследования стабильности трансдермального геля с холина альфосцератом (состав №2)

Точки контроля (мес.)	Метод исследования	Туба	Описание	Количественное содержание, %	Единичная примесь, %	Сумма примесей, %	pH
0	-	-	Прозрачный гель	4,02±0,122	н/о	н/о	6,69±0,013
3	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,82±0,088	н/о	н/о	6,55±0,111
		2	Прозрачный гель	3,41±0,096	н/о	н/о	6,60±0,048
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,43±0,065	н/о	н/о	6,66±0,173
		2	Прозрачный гель	3,42±0,112	н/о	н/о	6,73±0,06
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель	2,94±0,146	11,2±0,176	11,2±0,176	6,53±0,044
		2	Прозрачный гель	4,53±0,113	н/о	н/о	6,52±0,09
6	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,10±0,126	60,0±0,52	60,0±0,52	6,40±0,05
		2	Прозрачный гель	3,91±0,137	58,4±0,372	58,4±0,372	6,35±0,083
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,43±0,075	н/о	н/о	6,70±0,063
		2	Прозрачный гель	3,55±0,099	16,0±0,502	16,0±0,502	6,72±0,072
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель	4,12±0,0912	61,0±0,802	61,0±0,802	6,49±0,084
		2	Прозрачный гель	4,23±0,082	61,5±0,30	61,5±0,300	6,43±0,113
9	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	3,91±0,121	4,7±0,064	4,7±0,064	6,48±0,072
		2	Прозрачный гель	3,84±0,113	2,8±0,102	8,2±0,102	6,45±0,063
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	2,82±0,057	5,7±0,117	5,7±0,117	6,60±0,063
		2	Прозрачный гель	3,16±0,092	5,5±0,109	5,5±0,109	6,56±0,113
	Ускоренное испытание 40 °С	1	Прозрачный гель светло-желтого цвета	3,22±0,111	7,3±0,204	7,3±0,204	6,46±0,107
		2	Прозрачная жидкость светло- желтого цвета	3,51±0,184	1,7±0,193	1,9±0,118	6,30±0,104
12	Долгосрочный 20 - 25°C	1	Прозрачный гель	4,09±0,143	4,7±0,091	4,7±0,091	6,51±0,082
		2	Прозрачный гель	3,71±0,079	3,0±0,207	3,0±0,207	6,42±0,056
	Долгосрочный 8 - 15 °С	1	Прозрачный гель	3,62±0,066	5,2±0,082	5,2±0,082	6,52±0,144
		2	Прозрачный гель	4,08±0,093	3,0±0,118	3,3±0,096	6,64±0,063

Заключение

Наилучшие результаты стабильности показал трансдермальный гель с холина альфосцератом состава №1 (состав: Холина альфосцерат, карбомер Ultrez10, метилгидроксibenзоат, 1M раствор натрия гидроксида, вода очищенная), который на протяжении всего эксперимента хранился при различных условиях в тубе №1 (производитель: ООО «Линхардт-Алтай») в естественных (реальных) условиях хранения в течение 12 месяцев. Показатели «Описание», «Количественное определение», «Единичная примесь», «Сумма примесей», «pH» для данного варианта геля ЛП в течение всего периода исследования показывали не значительные отклонения от первоначальных значений и приемлемых критериев качества. Оптимальные условия хранения ЛП при температуре от 20 до 25°C, а также от 8 до 15°C. По результатам ускоренных испытаний стабильности можно

предположить, что гель состава №1 может храниться в тубе производства ООО «Линхардт – Алтай» на протяжении, как минимум, 24 месяцев без значительных изменений нормируемых показателей качества геля. При этом ускоренные испытания стабильности являются дополнительными и совместно с методом долгосрочных испытаний применяются при установлении срока годности ЛП.

Литература (references)

1. Аюпова Р.Б., Сакипова З.Б., Бисендбаев Э.М. Исследование стабильности стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica* // Вестник Алматинского технологического университета. – 2014. – №2. – С. 58-60. [Аюпова Р.Б., Sakipova Z.B., Bisendbaev E.M. *Vestnik Almatinskogo technologicheskogo universiteta*. Bulletin of Almaty Technological University. – 2014. – N2. – P. 58-60. (in Russian)]
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под ред. В.В. Береговых. – Москва, 2008 – 132 с. [Validacija analiticheskih metodik dla proizvoditelej lekarstv / Pod red. V.V.Beregovich / Validation of analytical techniques for drug manufacturers / Ed V.V.Beregovykh. – Moscow, 2008. – P. 132. (in Russian)]
3. Волков М.Ю., Заболоцкая А.А. Применение метода ускоренного старения для установления сроков годности // Биотехнология. – 2011. – №1. – С. 7-10. [Volkov M.U., Zaboleckaya A.A. *Biotehnologija*. Biotechnology. – 2011. – N1. – P. 7-10. (in Russian)]
4. Воробьева В.М., Алхимова Е.В. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит дента» // Фармацевтические науки. Фундаментальные исследования. – 2013. – №10. – С. 1307. [Vorob'eva V.M., Alchimova E.V. *Farmaceuticheskie nauki. Fundamentalnye issledovanija*. Pharmaceutical Sciences. Basic research. – 2013. – N10. – P. 1307. (in Russian)]
5. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV издания. – URL:https://femb.ru/record/pharmacopea_14 [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. – URL: https://femb.ru/record/pharmacopea_14 (in Russian)]
6. Лапик И.В., Анурова М.Н., Кречетов С.П. Разработка методик определения показателей качества офтальмологического геля эмоксипина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т.18, №5. – С. 121 – 124. [Lapik I.V., Anurova M.N., Krechetov S.P. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. Health and Education in the 21st Century. – 2016. – V.18, N5. – P. 121-124. (in Russian)]
7. Нормативная документация (ФСЦ) 000022/09-110109 «Холина альфосцерат гидрат – субстанция-жидкость». [Normativnaja dokumentacija FSP 000022/09-110109 Cholina alfoscerat hidrat – substancija zhidkost'. Regulatory Documentation (FSP) 000022/09-110109 "Choline alfoscerate hydrate – substance-liquid (in Russian)]
8. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» //Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – Москва, 2013. [OST 91500.05.001-00 Standarty kachestva lekarstvennyh sredstv. Osnovniye polozhenija. Quality standards of medicines. Basic Provisions. – 2013. (in Russian)]
9. Приказ МЗ РФ №377 от 20.07.2023 «Об утверждении Государственной фармакопеи Российской Федерации МЗ РФ XV издания». – URL:https://femb.ru/record/pharmacopea_15 [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. – URL: https://femb.ru/record/pharmacopea_15 (in Russian)]
10. Петров В.В., Пипкина Т.В., Романова Е.В., Новиков Е.А. Определение массовой концентрации и подлинности мелоксикама в препарате для инъекций методом высокоэффективной жидкостной хроматографии// актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии Материалы VI Международного съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов. Редколлегия: Н.И. Гавриченко (гл. ред.) [и др.]. Витебск. - 2022. - С. 135-138. [Petrov V.V., Pipkina T.V., Romanova E.V., Novikov E.A. *Determination of the mass concentration and authenticity of meloxicam in an injection preparation by high-performance liquid chromatography*// current problems and innovations in modern veterinary pharmacology and toxicology Materials of the VI International Congress of Veterinary Pharmacologists and Toxicologists. Editorial board: N.I. Gavrichenko (Chief editor) [and others]. Vitebsk,- 2022. - P. 135-138. (in Russian)]
11. Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Ковалева Е.Л., Саканян Е.И. и др. Основные подходы к изучению стабильности лекарственных средств: отечественный и международный опыт // Экспертиза лекарственных средств. – 2013. – №3. – С. 8-11. [Sakaeva I.V. Bunjatjan N.D. Kovaleva E.L. i. dr. *Expertiza k izucheniu lekarstvennyh sredstv*. Examination of medicines. – 2013. – N3. – P. 8-11. (in Russian)]

12. Тюнина Е.Д., Лосенкова С.О. Биофармацевтические исследования при разработке состава трансдермального геля с холина альфосцератом // Вестник СГМА. – 2023, Т.22. – №3. – С. 158-164. [Tuinina E.D., Losenkova S.O. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoï akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2023. – V.22., N.3. – P. 158-164. (in Russian)]
13. Уразгалиева А.А., Егорова С.Н., Филиппов Ю.В., Гармонов С.Ю. Разработка методики ВЭЖХ определения диклофенака натрия в лекарственной форме в виде геля и ее валидация // Вестник технологического университета. – 2023. – Т.26, №11 – С. 182-185. [Urazgalieva A.A.1, Egorova S.N.2, Filippov Yu.V.3, Garmonov S.Yu. *Development of a method for the determination of diclofenac sodium salt in gel dosage form by high-performance liquid chromatography and its validation*. Bulletin of the Technological University. – 2023. – T.26., N11 – P. 182-185. (in Russian)]
14. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б. Изучение стабильности геля фексофенадина в процессе хранения // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2. – С. 51-60. [Chadzhieva Z.D., Chumakova V.A., Gubanova L.B. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. Modern Problems of Science and Education. – 2015. – N2. – P. 51-60. (in Russian)]
15. Q1A(R2) “Stability testing of new drugs substances and products” CPMP/ICH/2736/99.

Информация об авторах

Тюнина Елизавета Диментьевна – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный технолог по стерильным лекарственным средствам ООО «Озон». E-mail: ted.90@mail.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 30.05.2024