

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**ОПТИМИЗАЦИЯ СТАДИИ ОЧИСТКИ СУБСТАНЦИИ ПАНТОГАМ И
РАЗРАБОТКА ГРАНУЛИРОВАННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА
ЕЁ ОСНОВЕ**

Выпускная квалификационная работа обучающегося по
направлению подготовки
18.04.01 Химическая технология
очно-заочной формы обучения, группы 03031581
Великодной Анастасии Викторовны

Научный руководитель:
ст. преподаватель
кафедры фармацевтической
технологии
к. фарм. н.
Бондарев А.В.

Рецензент:
гл.технолог
ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ»
Шацкая С.И.

Белгород 2018

Оглавление:

| | |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 7 |
| 1.1 Общие сведения о ноотропных лекарственных средствах..... | 7 |
| 1.2. Перспективы использования «Пантогама» в лечении заболеваний ЦНС..... | 9 |
| Выводы к главе:..... | 16 |
| ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования | 17 |
| 2.1 Материалы исследования | 17 |
| 2.1.1 Действующие вещества и их свойства..... | 17 |
| 2.1.2 Вспомогательные вещества и их характеристика | 20 |
| 2.2 Методы исследования..... | 22 |
| Выводы к главе:..... | 27 |
| ГЛАВА 3. Разработка состава и технологии быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты... | 28 |
| 3.1 Дизайн исследования | 28 |
| 3.2 Процесс очистки гопантеновой кислоты..... | 29 |
| 3.3 Преимущества гранулированной лекарственной формы | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 3.4 Теоретический состав гранулированной лекарственной формы и технология её производства..... | 40 |
| 3.4.1 Теоретический состав гранулированной лекарственной формы. | 40 |
| 3.4.2 Технология производства..... | 42 |
| 3.5 Стандартизация, валидация, установление первоначального срока годности..... | 63 |
| Выводы к главе:..... | 73 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 74 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ..... | 75 |
| Приложение 1 Акт технической апробации..... | 83 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: По данным "Департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области" за 2013 год, в Белгородской области на 100 000 населения выявлено 13 152 человека, страдающих психическими или неврологическими расстройствами различной этиологии.

Ноотропные препараты успешно используются для лечения неврологических расстройств, улучшение микроциркуляции крови в головном мозге и комплексной терапии серьезных психических заболеваний.

Около 30% (по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 2010) населения Земли принимают время от времени или постоянно те или иные ноотропные препараты.

По данным "Департамента здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области" за 2013 год, в Белгородской области на 100 000 населения выявлено 13 152 человека, страдающих психическими или неврологическими расстройствами различной этиологии.

Исходя из определения ВОЗ, к группе ноотропных препаратов относят лекарственные средства, способные оказывать прямое активирующее влияние на процессы обучения, улучшать память и умственную деятельность, а также повышать устойчивость мозга к агрессивным воздействиям.

Гопантенвая кислота (гомопантенвая кислота) выделяется из ряда ноотропных препаратов тем, что по данным многих исследований эффективна не только в коррекции когнитивных расстройств (особенно у детей и подростков) но и является частью комбинированной терапии таких серьезных заболеваний как например эпилепсия или параноидальная шизофрения.

Указанный препарат по своей химической структуре является высшим гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамин B₅), в которой бета-аланин замещён на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК).

В отличие от многих других ГАМК-производных ноотропов, является естественным метаболитом ГАМК в тканях головного мозга. ГАМК, в свою очередь, является одним из основных медиаторов торможения центральной нервной системы.

Гопантеновая кислота обладает нейрометаболическим действием на обменные процессы в мозге, способствует нормализации метаболизма ГАМК при различных патологиях, оказывает влияние на уровень энергетических реакций, улучшает утилизацию глюкозы и кровоснабжение головного мозга, повышает устойчивость мозга к гипоксии, стимулирует анаболические процессы в нейронах.

Потому Пантогам по современной классификации относят к ноотропам смешанного типа с широким спектром клинического применения:

- в действии Пантогама удачно сочетаются и мягкий психостимулирующий, умеренный седативный, противосудорожный и дезинтоксикационный эффекты, что выгодно отличает его от других нейрометаболических средств;

- уникальность Пантогама, отличающая его от других ноотропов, состоит в том, что наряду с нейрометаболическим, он обладает нейропротекторным и нейротрофическим эффектом;

- несовместимость препарата при комплексной терапии ни с одним другим препаратом не выявлена.

Цель работы: Оптимизация стадии очистки субстанции Пантогам и разработка гранулированной лекарственной формы на её основе.

Задачи исследования:

1. Провести обзор фармацевтического рынка ноотропных лекарственных препаратов Российской Федерации.
2. Разработать способы оптимизации стадии очистки субстанции Пантогам (гопантеновой кислоты).
3. Разработать технологию производства гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты.

Объект исследования:

- субстанция Гопантеновая кислота.

Методы исследования:

- контент-анализ и патентный поиск материалов из области современного состояния ноотропных препаратов в РФ;
- вариационная статистика и графо-аналитический метод представления данных по фармацевтическому рынку РФ;
- определение технологических параметров процесса очистки и процесса производства быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы на основе Гопантеновой кислоты;
- физико-химические методы анализа гранулированной лекарственной формы на основе Гопантеновой кислоты.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследований послужили экспериментальным обоснованием для процесса внедрения технологии на производстве в условиях GMP (Приложение 1)

Степень достоверности и апробация результатов. Результаты проводимых исследований обрабатывались статистически при помощи программы Microsoft Excel согласно требованиям ГФ XIII, ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента».

Объем и структура выпускной квалификационной работы. ВКР изложена на 83 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц, 14 рисунков, состоит из оглавления, введения, 3-х глав, заключения, списка литературы, включающего 36 источников и 1 приложение.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие сведения о ноотропных лекарственных средствах

О чрезвычайной важности препаратов с ноотропным действием свидетельствуют данные о широком распространении их применения: по статистике ВОЗ, треть взрослого населения Европы и Японии принимает ноотропы, и их с полным основанием можно отнести к группе жизненно важных препаратов.

Слово «ноотроп» происходит от греческого «*noos*» – мышление, разум; «*tropos*» – направление, изменение. Первый из ноотропов – пирацетам был синтезирован в Бельгии в 1963 году [27,2].

Ноотропные препараты на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены по данным электронного справочника лекарственных средств *Vidal* на апрель 2016 г. [36]:

- 29 действующими веществами;
- 145 торговыми наименованиями;
- 1871 лекарственными препаратами с учётом всех форм и дозировок.

Среди них: 1503 (80,3%) - российского производства; 368 (19,7%) - зарубежного производства (рис. 1.1)

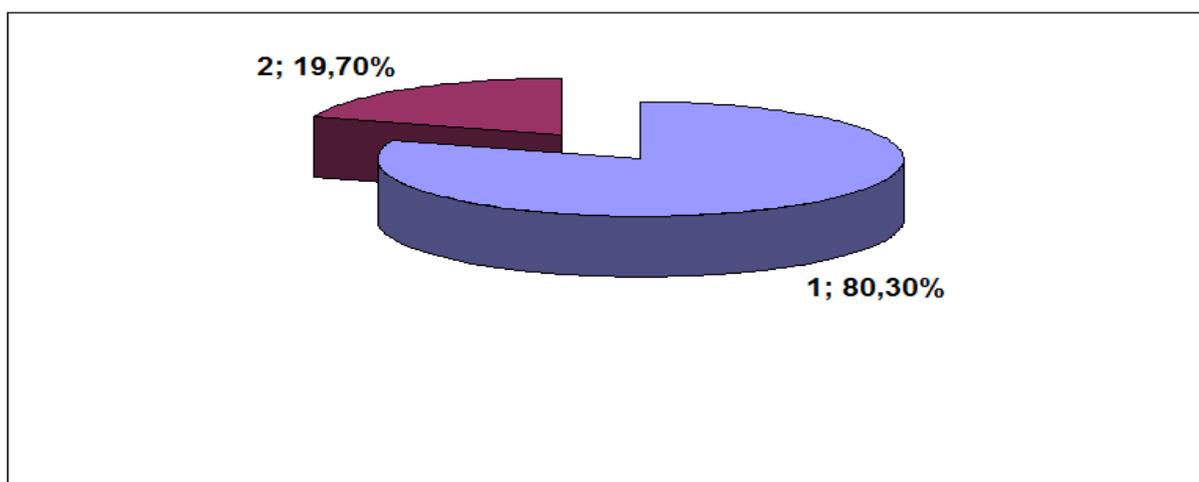


Рис. 1.1 Соотношение ноотропных препаратов российского и зарубежного производства

Объём препаратов российского производства - 1; Объём препаратов зарубежного производства - 2.

Среди зарубежных стран по количеству предложений преобладают – Республика Беларусь (31,3%), Индия (23,4%), Япония (9,4%), Венгрия (7,8%), Бельгия (7,8%), Польша (6,3%) (рис. 1.2).

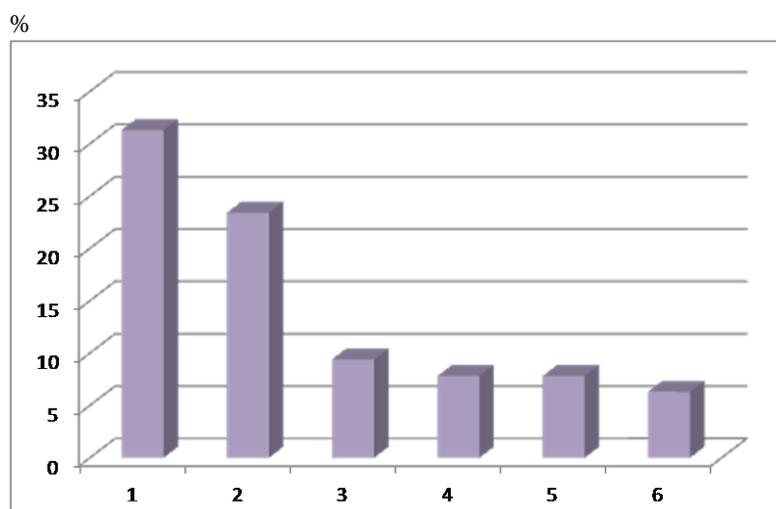


Рис.1.2 Соотношение ноотропных препаратов иностранного производства на рынке РФ

Республика Беларусь - 1; Япония - 3; Бельгия - 5;
Индия - 2; Венгрия - 4; Польша - 6.

Анализ по видам лекарственных форм показал, что в структуре ассортимента преобладают таблетки (59,1%), на втором месте капсулы

(25,3%), на третьем месте раствор для инъекций (15,2%) и на четвертом месте сиропы, суспензии и растворы для приёма внутрь (0,4 %) (рис. 1.3)[36].

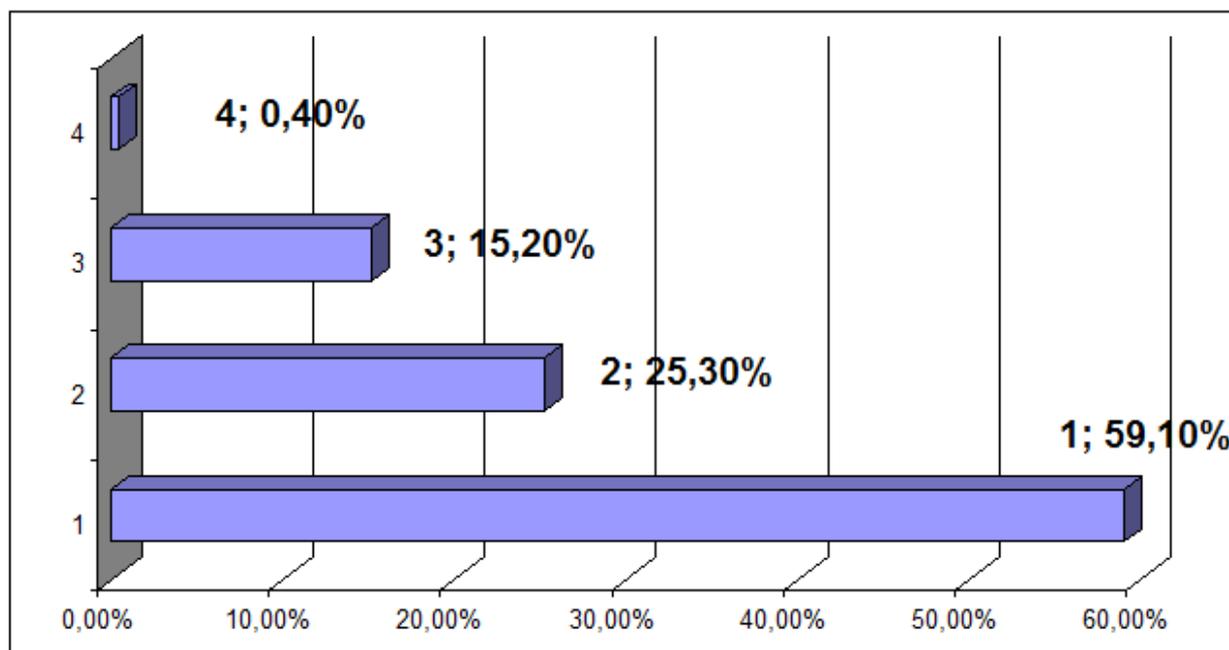


Рис.1.3 Соотношение видов лекарственных форм ноотропных препаратов на рынке РФ.

Таблетки - 1; Капсулы - 2; Растворы для инъекций - 3;

Суспензии, сиропы, растворы для приёма внутрь и т.д – 4.

Проведённое исследование подтвердило, что потребность в ноотропных препаратах на рынке, с учётом всё больше возрастающего темпа жизни современного человека, достаточно высока. Увеличивается объем информации, которую нужно переработать и запомнить, возрастает нагрузка на нервную систему и количество неврологических и умственных расстройств различного генеза.

Из этого следует, что возрастает потребность в лекарственных препаратах, которые при минимуме побочных эффектов оказывают

значительное положительное влияние на память, процессы восприятия, мышления, обучения, корректируют когнитивные расстройства.

Так же установлено, что на рынке РФ представлено незначительное количество лингвальных быстрорастворимых лекарственных форм ноотропных препаратов (в частности гранулированных лекарственных форм).

1.2. Перспективы использования «Пантогама» в лечении заболеваний ЦНС

Гопантенная кислота, как один из лучших ноотропных препаратов, используется в комплексной терапии:

- умственной отсталости у детей и подростков;
- шизофрении;
- эпилепсии;
- энцефалопатии;
- детского церебрального паралича;
- болезни Паркинсона;
- атеросклероза сосудов головного мозга [34].

Умственная отсталость – группа различных наследственных, врожденных или рано приобретенных состояний общего психического недоразвития. Согласно международной классификации болезней (пересмотр 10), умственная отсталость – это состояние задержанного или неполного развития психики детей, которое в первую очередь характеризуется нарушением способностей, проявляющихся в период созревания и обеспечивающих общий уровень интеллектуальности, то есть когнитивных, речевых, моторных и социальных способностей [15].

По данным ВОЗ, умственной отсталостью страдают от 1 до 3 % всего населения. Среди психических заболеваний, приводящих к детской инвалидности, умственная отсталость составляет около 69% [10].

Одно из ведущих мест в терапии умственной отсталости занимает использование ноотропных средств. Применение ноотропов у многих больных умственной отсталостью позволяет добиться улучшения памяти, внимания, ускорить процесс восприятия нового материала [15].

Таким образом, использование Пантогама у детей младшего дошкольного возраста способствует ускорению психического развития за счет не только улучшения интеллектуальных предпосылок, но и стимуляции собственно аналитико-синтетической и психомоторной деятельности. В старшем дошкольном и школьном возрасте лечение направлено, в первую очередь, на повышение "предпосылок" интеллекта (памяти, внимания, работоспособности) [20,25].

Шизофрения: Согласно нейроанатомической теории, шизофрения рассматривается как заболевание головного мозга, при котором поражены фронтальная доля, лимбическая система и базальные ганглии.

Исследования пациентов выявили так называемый "когнитивный профиль" при шизофрении. Наиболее выражены следующие нейрокогнитивные нарушения:

- выраженные нарушения внимания (по параметрам устойчивости и переключаемости);
- нарушение избирательности памяти (преимущественно слухоречевой);
- модально-неспецифическое сужение объема кратковременной памяти;
 - искажение зрительно-пространственных синтезов;
 - существенные затруднения при выполнении заданий на динамический праксис [35].

Проблема коррекции когнитивных расстройств при лечении шизофрении имеет важнейшее значение.

В наибольшей степени когнитивную дисфункцию усугубляют классические нейролептики (бутирофеноны, пиперазиновые фенотиазины,

тиоксантены), которые в тоже время являются не менее эффективными, чем средства 2-й генерации, а порой и превосходят их при терапии в острой стадии заболевания.

По данным исследований источника применение глицина и гопантеновой кислоты в качестве адъювантных средств позволяет:

- оптимизировать терапевтический процесс при использовании галоперидола для лечения пациентов с параноидной шизофренией;
- каждый из указанных адъювантных препаратов уменьшает выраженность когнитивных расстройств у пациентов с параноидной шизофренией, получающих галоперидол;
- гопантеновая кислота потенцирует терапевтические эффекты галоперидола и определяет формирование реципрокных отношений между динамикой симптоматики позитивного и негативного круга;
- глицин оказывает сбалансированное действие в отношении позитивных и негативных симптомов, значимо не снижая терапевтический потенциал галоперидола;
- адъювантное использование гопантеновой кислоты показано при обострении шизофрении, тогда как применение глицина целесообразно при проведении поддерживающей терапии в стадии ремиссии [9].

Эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга, которое находится на стыке неврологии и психиатрии. До 60% больных эпилепсией испытывают нейропсихиатрические проблемы. Эпилептические приступы могут проявляться психическими нарушениями. Кроме того, в межприступном и околоприступном периодах у пациента могут определяться изменения когнитивных функций.

Жалобы на нарушения речевых функций, памяти, внимания, мышления, которые пациенты могут предъявлять на приеме у врача, находятся на втором месте после жалоб на сами приступы [18,11].

С такими симптомами помогают успешно справиться ноотропные препараты и в частности Пантогам.

Наиболее выраженные улучшения клинико-электроэнцефалографических данных наблюдаются в группе больных с эпилепсией в сочетании с гиперактивностью и невнимательностью [19].

Энцефалопатия и атеросклероз сосудов головного мозга:
Хронические сосудистые заболевания головного мозга являются сложной научной, медицинской и социальной проблемой. Последствия этих заболеваний отрицательно сказываются на экономике страны и жизни общества в целом, снижаются качество жизни больных и их семей.

В настоящее время отмечается увеличение числа заболеваний атеросклерозом, его доля составляет около 80 %. Около 50 % патологий дуги аорты сочетается с артериальной гипертензией.

Гипертоническая энцефалопатия встречается в виде двух форм:

- острая гипертензивная энцефалопатия: возможно нарушение сознания вплоть до комы, психомоторное возбуждение, диффузная головная боль, тошнота, рвота, мерцание перед глазами, галлюцинации;

- хроническая гипертензивная энцефалопатия: больные жалуются на нарушение памяти, снижение внимания, снижение работоспособности, утомляемость, эмоциональную лабильность, нарушения сна неустойчивость при ходьбе и шум в голове. Выраженные когнитивные расстройства в итоге приводят к нарушению социализации, бытовой адаптации, утере работоспособности [1].

На начальной стадии такие когнитивные дисфункции обратимы. Такие исследования проводились и были запатентованы.

Полученные данные при применении гопантеновой кислоты и холина альфасцерата обратно пропорционально коррелируются с уменьшением выраженности симптомов НПНКМ.

В опытах на животных получены следующие данные: совместное применение холина альфосцерата и гопантеновой кислоты (и в виде соли) приводит к высокой ассимиляции холина альфосцерата в крови, уровень которого значительно превышает уровень ассимиляции последнего в случае применения одного холина альфосцерата [29].

Детский церебральный паралич: По статистике на 2012 год в РФ проживало 165 974 ребенка-инвалида с нарушениями когнитивных функций (включая умственную отсталость, речевые расстройства, другие психологические расстройства) — 32,8% общего количества детей-инвалидов, что определяет высокую социальную значимость данной проблемы. Известно, что в 60% случаев детская неврологическая инвалидность связана с патологией перинатального периода, при этом 24% составляют пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП). По данным зарубежных авторов, заболеваемость ДЦП отмечается в пределах 2,9–5 (в среднем 2,5) на 1000 детей. В России распространенность ДЦП — 2,2–3,3.

Детский церебральный паралич — полиэтиологичное заболевание центральной нервной системы, которое развивается в результате поражения, возникшего во внутриутробном, интранатальном, раннем постнатальном периодах или вследствие аномалии головного мозга. При этом действие повреждающих факторов на незрелый мозг определяет разнообразие сочетаний двигательных и сенсорных расстройств, а также лежит в основе нарушений когнитивных функций, что необходимо учитывать при обосновании восстановительного лечения и социальной реабилитации больных [12].

В коррекции когнитивных функций у детей все большее значение приобретают препараты, воздействующие на обмен центральных медиаторов, особенно лекарственные средства, влияющие на метаболизм

тормозного нейромедиатора — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Одним из таких препаратов является Пантогам.

Фармакологические эффекты Пантогама обусловлены прямым влиянием на ГАМК-рецепторноканальный комплекс. Препарат оказывает также активирующее влияние на образование ацетилхолина [7,32].

Болезнь Паркинсона: Целесообразность применения ноотропных препаратов при болезни Паркинсона (БП) на сегодняшний день является весьма дискуссионным вопросом.

Противники этого направления терапии высказывают точку зрения о том, что на момент моторного дебюта болезни БП большинство нейронов черной субстанции уже необратимо погибло и, соответственно, проводить нейропротекцию уже не имеет смысла.

Сторонники ноотропной терапии указывают на способность этих препаратов оптимизировать дофаминергический обмен, потенцировать нейропластичность, снижать агрессию оксидантного стресса, уменьшать выраженность клинических нарушений.

К числу ноотропов потенциально способных оптимизировать дофаминергический обмен и оказывать симптоматическое действие при БП можно отнести цитиколин и гопантеновую кислоту.

Гопантеновая кислота является естественным медиатором ГАМК в нервной ткани. Ее способность нормализовать функционирование головного мозга на уровне отдельных нейронов, синаптических соединений, кортико-субкортикального контроля, определяет возможность применения препаратов гопантеновой кислоты при экстрапирамидной патологии [24].

Выводы к главе:

Проведенное исследование показало, что выход на рынок новой ноотропной лекарственной формы в виде быстрорастворимых гранул в индивидуальной упаковке – является очень перспективным. Подобная лекарственная форма представлена на рынке в объеме менее 0,4 % относительно других лекарственных форм.

По данным ВОЗ на 2010 год спрос на ноотропные лекарственные формы достаточно высок, так как около 30 % населения Земли, периодически принимают ноотропные препараты.

Гопантевая кислота является одной из эффективных и универсальных ноотропных лекарственных субстанций с минимальным количеством побочных действий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводимые задачи исследования выполнялись на базе фармацевтического предприятия ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ» с использованием материалов и методов, имеющих на предприятии.

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Действующие вещества и их свойства

Наиболее полная современная классификация веществ с ноотропным действием была предложена Т.А. Ворониной, С.Б. Середениным ещё в 1998 г. в которой все ноотропные лекарственные препараты (далее по тексту НЛП) разделены на две большие группы.

Классификация веществ с ноотропным действием (1998 г.):

1. НЛП с доминирующим мнестическим эффектом.

1.1. Пирролидоновые ноотропные препараты (рацетамы), преимущественно метаболического действия (пирацетам, оксирацетам, анирацетам, этирацетам, изоцетам и др.).

1.2. Холинэстеразные препараты.

1.2.1. Усиление синтеза ацетилхолина и его выброса (холин хлорид, фосфотидил–серин, лецитин, ацетил–L–карнитин и др.).

1.2.2. Агонисты холинэргических рецепторов (оксотреморин, бетанехол, спиропиперидины и др.).

1.2.3. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, такрин, амиридин, галантамин, эртастигмин и др.).

1.2.4. Вещества со смешанным механизмом действия (деманол, ацеглутамат, фактор роста нерва, бифемалан и др.).

1.3. Нейропептиды и их аналоги (АКТГ, эбиратид, соматостатин, вазопрессин, тиролиберин, субстанция Р, ангиотензин II, холецистокинин 8, пептидные аналоги пирацетама и др.).

- 1.4. Вещества, влияющие на систему возбуждающих аминокислот (глутаминовая кислота, милацемид, глицин, D-циclosерин, нооглютил).
2. НЛП смешанного действия с широким спектром эффектов («нейропротекторы»).
- 2.1. Активаторы метаболизма мозга (актовегин, инстенон, ацетил-L-карнитин, фосфатидилсерин, эфиры гомопантотеновой кислоты, ксантиновые производные и др.).
- 2.2. Церебральные вазодилататоры (винпоцетин, оксибрал, ницерголин, винконат и др.).
- 2.3. Антагонисты кальция (нимодипин, циннаризин, флунаризин).
- 2.4. Антиоксиданты (мексидол, эксифон, пиритинол, атеровит, меклофеноксат, токоферол).
- 2.5. Вещества, влияющие на систему ГАМК (гаммалон, пантогам, пикамилон, лигам, никотинамид, фенибут, фенотропил, натрия оксибутират, нейробутал и др.).
- 2.6. Вещества из разных групп (этимизол, оротовая кислота, метилглюкооротат, оксиметацил, беглимин, цереброкраст, женьшень, инстенон, экстракт гингко билоба, лимонник и др.)[22].

Гопантенная кислота (гомопантенная кислота)

Гопантенная кислота (ГПК) по химической структуре представляет собой кальциевую соль D (+) – пантоил-гамма-аминомасляной кислоты и является высшим гомологом D (+)-пантотеновой кислоты (витамина B5), в которой бета-аланин замещен на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Этот гомолог был впервые синтезирован японскими исследователями в начале 1950-х годов, а затем идентифицирован в головном мозге различных животных и растительных тканях.

Гомопантенная кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, в отличие от других ГАМК-производных ноотропных

препаратов. Было показано, что при добавлении меченной ГАМК к гомогенатам мозга и других тканей *in vitro* образуется ГПК.

ГПК, благодаря присутствию в её молекуле пантоильного радикала, проникает сквозь гематоэнцефалический барьер и оказывает выраженное воздействие на активность ЦНС[32].

Химические свойства и показатели качества в соответствии с частной ФС ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ»:

Описание: белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом.

Растворимость: Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе;

Подлинность: На хроматограмме раствора препарата (40 мкг пантогама) должно наблюдаться пятно с величиной R_s по пятну СО ГАМК около 2 (гомопантеновая кислота);

Качественная реакция А на кальций (ГФ XIII): положительная;

Удельное оптическое вращение 5 % раствора: от +22 до +25°;

pH 5% раствора: от 7 до 9;

Содержание родственных примесей: ГАМК – 1,3%; D (-) – Пантолактон - 0,8%;

Прозрачность 5% раствора: выдерживает сравнение с эталоном II (ГФ XIII);

Цветность 5% раствора: бесцветный (ГФ XIII);

Хлориды: не более 0,04%;

Сульфаты: не более 0,04%;

Тяжёлые металлы: не более 0,001%;

Вода по методу Фишера: не более 2,5 %;

Остаточный органический растворитель методом ГХ:

Не более 0,5 % изопропилового спирта;

Микробиологическая чистота:

Соответствует категории 2.2

Количественное содержание: не менее 96,5% в пересчёте на безводное, свободное от ООР вещество [28].

2.1.2 Вспомогательные вещества и их характеристика

Супердизинтегранты.

Дизинтеграция – это процесс распада таблеток / гранул в водной среде, во время которого происходит высвобождение активного вещества для растворения. Вспомогательное дезинтегрирующее вещество, добавляемое в порошковую смесь для прямого прессования или капсулирования, называется «дизинтегрант».

Исторически для улучшения дезинтеграции таблеток использовались такие компоненты, как крахмалы, альгинаты, ионообменные смолы, пектины и т.д. Для достижения желаемых результатов требовалось большое количество этих компонентов. Дальнейшее развитие привело к появлению компонентов с отличными дезинтеграционными свойствами. Эти новые дезинтегранты часто называют «супердизинтегранты».

Все супердизинтегранты состоят из сшитых полимерных цепочек, химически модифицированных для достижения оптимальной дезинтеграции. Супердизинтегранты для гранулированных лекарственных форм включают в себя кросповидон, натриевую соль кроскармеллозы, натриевое производное (гликолят) крахмала, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, предварительно желатинизированный крахмал и т. п. Предпочтительным супердизинтегрантом для целевых рецептур является кросповидон, так как его можно применять в больших количествах, не вызывая у содержащей его рецептуры склонности к гелеобразованию.

Диспергирующие вещества.

Они иногда так же называются в технике веществами, предотвращающими спекание, включают силикат кальция в виде его форм

орто-, мета- и триклинной (с триклинной сингонией). Особенно предпочтителен кристаллический альфа-триклинный силикат кальция, поставляемый Aldrich Chemical Company, отвечающий следующим характеристикам: площадь поверхности 1.3 м²/г, объемная плотность 0.63 г/см³; истинная плотность 2.90 г/см³ и летучесть <1 вес.%.

Некоторые марки фармацевтического силиката кальция от других поставщиков, как так же дают удовлетворительные мгновенно тающие лекарственные формы. Эти формы включают орто- и мета- силикат кальция от Alfa -Aesar, синтетические силикаты кальция Micro-cel C и Micro-cel E, выпускаемые Celit Corp., Hubersorb 600 NF и Hubersorb 250 NF от J.M. Huber Corp. и сочетания их различных сортов. Свойства этих веществ, как было изучено, соответствуют следующему интервалу характеристик для силиката кальция: площадь поверхности 1.0-210 м²/г; объемная плотность 0.075-0.90 г/см³; истинная плотность 1.70-2.90 г/см³ и летучесть от <1 вес. % до 14 вес.%.

Альфа триклинный силикат кальция чаще всего объединяют в рецептурах с еще одним фармацевтическим силикатом кальция, при этом альфа триклинная форма составляет, примерно, от 10 до 90 вес. % комбинации. В противоположность классическим таблетированным составам диспергирующий агент, т.е. силикат кальция, является первичным компонентом комбинации эксципиентов, так как он плохо поддается прессованию.

Дистрибьюторы.

Вещества, способствующие распределению ингредиентов, называемые дистрибьютерами, представлены аморфным кремнеземом, коллоидальной двуокисью кремния, диатомовой землей, тальком, каолином, магнийалюминийнатрийсиликатом и т.п. Предпочтителен для гранулированных рецептур – силикат кальция.

Связующие.

Пригодными связующими для гранулированных лекарственных форм являются те связующие, которые работают также как капиллярные или распределяющие агенты, т.е. они стимулируют проникновение воды в содержащие их лекарственные формы. Пригодные вещества включают в себя углеводы, например, такие, как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, крахмал, лактоза, а также маннит и фосфат кальция.

Микрокристаллическая целлюлоза является предпочтительным связующим. Микрокристаллическая целлюлоза промышленно выпускается например Avicel pH (фармацевтическая) от FMC Corporation, Philadelphia, Pa, в частности. Avicel pH 101, pH 102, pH 103, pH 112, pH 200, pH 301, pH 302 и Ceolus.

Микрокристаллическую целлюлозу также выпускает Mendell, Penwest Company, Patterson, N. Y. под маркой Emocel 90M и Emocel 50M.

2.2 Методы исследования

Согласно ГФ XIII ОФС.1.4.1.0004.15 гранулированные лекарственные формы должны соответствовать фармакопейной статье по результатам следующих испытаний:

- Описание;
- Размер гранул;
- Потеря в массе при высушивании;
- Распадаемость;
- Количественное определение;
- Однородность дозирования.

Определение описания. Описание определяли согласно ГФ XIII, ОФС.1.1.0001.15 «Правила пользования фармакопейными статьями» раздел 1.1.

Определение размера гранул. Размер гранул определяли согласно ГФ XIII ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ».

Определение потери в массе при высушивании. Потерю в массе при высушивании определяли согласно ГФ XIII ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» по способу 1.

Определение распадаемости. Распадаемость определяли согласно ГФ XIII ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул» с использованием навески препарата 0,5 г и сетки (и при необходимости дисков) с отверстиями размером 0,5 мм. В качестве среды растворения использовали воду.

Количественное определение. Анализ проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Тест проводится в условиях:

Хроматограф Shimadzu LC-20.

Хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером $4,6 \times 150$ мм, заполненная сорбентом C_{18} с размером частиц 5 мкм.

Подвижная фаза: буферный раствор с рН 3,2 в смеси с метанолом и ацетонитрилом (80:15:10).

Детектирование при длине волны 205 нм.

Скорость потока – 1 мл/мин.

Температура колонки – $35 \pm 5^\circ\text{C}$.

Объем вводимой пробы – 20 мкл.

Количество гопантеновой кислоты в граммах, определяют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \times a_0 \times W_{cp}}{S_0 \times a_i}, \quad \text{где:}$$

S_0 – площадь пика гопантенной кислоты на хроматограмме раствора РСО;

S_1 – площадь пика гопантенной кислоты на хроматограмме испытуемого раствора;

a_0 – навеска РСО гопантенной кислоты, в пересчете на 100 %, в граммах;

a_i – навеска испытуемого раствора, в пересчёте на сухое вещество в граммах;

W_{cp} – средняя масса 1 единицы упаковки.

Определение однородности дозирования. Однородность дозирования определяли согласно ГФ XIII ОФС.1.4.2.0008.15

Целью испытания на однородность дозирования является контроль равномерности распределения действующего вещества по отдельно взятым единицам дозированной лекарственной формы (таблеткам, капсулам, суппозиториям и др.). Результаты этого испытания позволяют количественно оценить показатели, характеризующие разброс в содержании действующего вещества по отдельно взятым единицам испытуемого дозированного препарата.

Испытание на однородность дозирования применимо к дозированным лекарственным формам, содержащим как одно, так и несколько действующих веществ.

Испытание на однородность дозирования может быть выполнено двумя способами:

- количественным определением содержания действующего вещества по отдельности в каждой отобранной для испытания единице препарата (способ 1);
- точным определением массы нетто каждой отобранной для испытания единицы препарата (способ 2).

В данной работе применён способ 1.

От испытываемой серии препарата отбирают случайным образом пробу в количестве 30 единиц, из них в произвольном порядке отбирают 10 единиц для проведения первого этапа испытания. В каждой из отобранных единиц определяют содержание действующего вещества по способу 1. Оставшиеся 20 единиц лекарственной формы сохраняют для проведения второго этапа испытания.

В каждой из 10 отобранных единиц испытываемого препарата ($n = 10$) определяют содержание действующего вещества по методике, приведенной в соответствующем разделе фармакопейной статьи или нормативной документации.

Каждый из полученных результатов выражают в процентах (x_i) от номинального содержания действующего вещества в одной дозе (i – номер единицы препарата по порядку проведения анализа).

Для каждой из 10 отобранных единиц испытываемого препарата ($n = 10$) определяют массу (w_i) непосредственно или по разности масс заполненной и полностью опорожненной упаковки (массу нетто) с точностью взвешивания $\pm 0,0002$ г. В фармакопейной статье или нормативной документации предусматривают меры, обеспечивающие полноту удаления препарата из опорожненных упаковок, но не приводящие к изменению их масс.

С использованием полученных результатов в каждой из 10 единиц препарата вычисляют содержание действующего вещества в процентах (x_i) от номинального значения:

$$x_i = w_i \cdot \frac{A}{\bar{W}}$$

где i – номер единицы препарата по порядку взвешивания;

w_i – масса нетто единицы испытываемого препарата;

\bar{W} – средняя масса нетто, определенная на единицах препарата, использованных в тесте «Количественное определение»;

A – содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата, полученное, как указано в разделе «Количественное определение», и выраженное в процентах от номинального значения.

Выводы по главе.

Предоставленные в данной главе методы и материалы позволяют решить поставленные в работе задачи с необходимой степенью точности и достоверности.

ГЛАВА 3. Разработка состава и технологии производства быстро растворимой гранулированной формы на основе гопантеновой кислоты.

3.1 Дизайн исследования

На рис. 3.1 представлен алгоритм разработки быстро растворимой гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты.

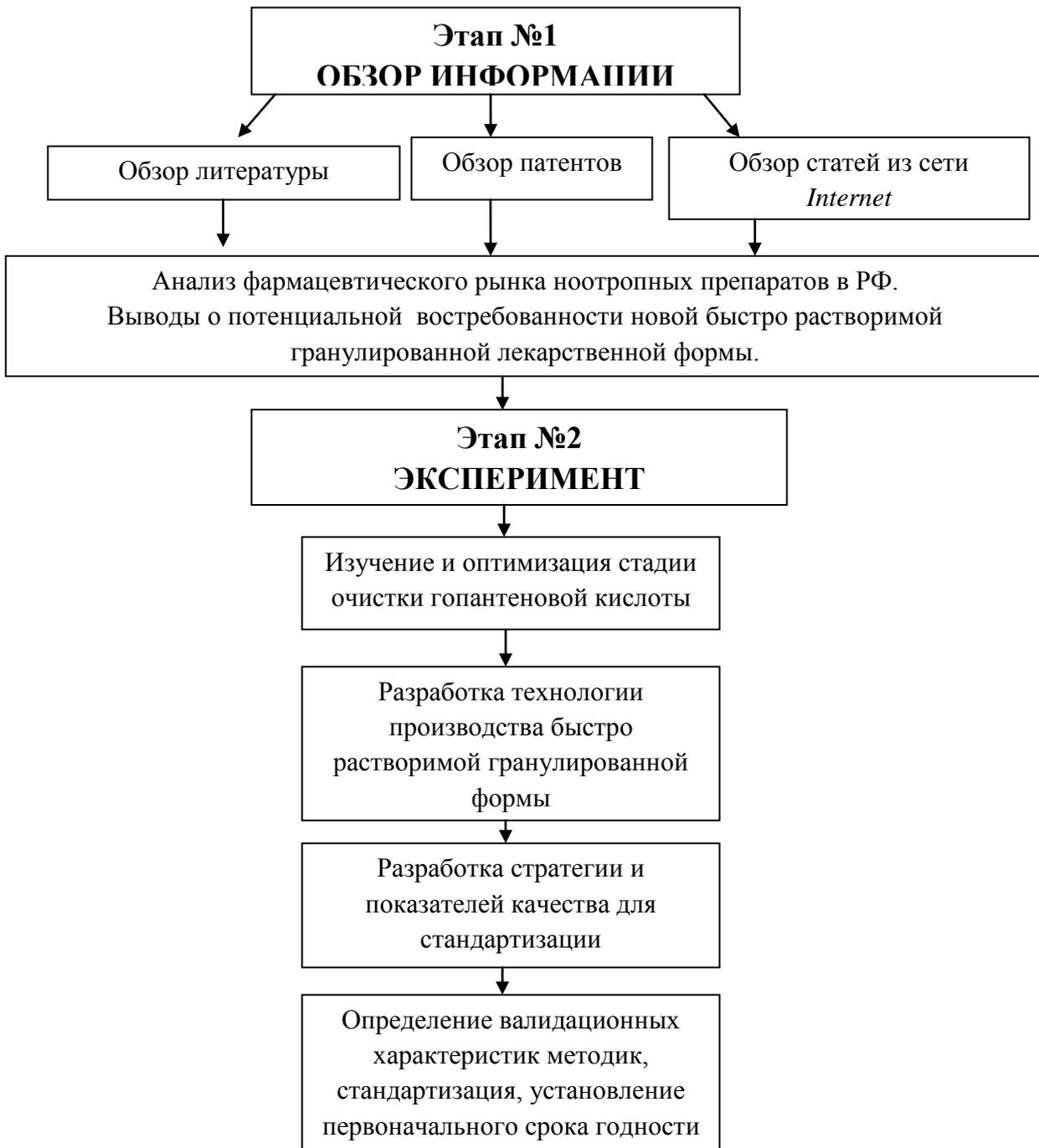


Рис. 3.1 Алгоритм разработки быстро растворимой гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты.

На начальном этапе был проведен системный анализ, контент-анализ и патентный поиск материалов, среди научных статей патентов, нормативной документации российского и зарубежного происхождения.

Так же был проведен анализ рынка ноотропных препаратов РФ и выявлена необходимость разработки быстро растворимой гранулированной лекарственной формы ноотропного действия.

На втором этапе исследования проработана оптимизация стадии очистки гопантевой кислоты и технология производства быстрорастворимой лекарственной формы на основе гопантевой кислоты. Так же разработана стратегия и показатели контроля качества лекарственного препарата. Кроме того дана оценка валидационных характеристик методик контроля, подведены итоги процедуры стандартизации лекарственной формы и установления первоначального срока годности.

3.2 Процесс очистки гопантевой кислоты.

Фармацевтические субстанции - это лекарственные средства в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, предназначенные для производства лекарственных средств и определяющие их эффективность [23].

Одним из важнейших показателей качества фармацевтических субстанций является их степень чистоты.

В промышленности используются следующие способы очистки фармацевтических субстанций: кристаллизация, фильтрация, возгонка, перегонка, хроматография.

Для производства гопантевой кислоты (суб. Пантогам) используются такие методы очистки как фильтрация (для грубой очистки) и кристаллизация.

Фильтрация: Вопросы фильтрации и истечения жидкости или газа через пористые среды являются важными ввиду многочисленного применения в науке и технике. Одним из самых важных вопросов является изменение проницаемости фильтра в процессе разделения.

Существенное значение при этом, помимо структуры фильтра и физических характеристик жидкости, имеет поверхностное взаимодействие материала фильтра и среды[3].

Таким образом, путями оптимизации степени и скорости фильтрации является подбор фильтрматериалов в зависимости от физико-химических свойств фильтрата и твёрдой фазы.

Так как фильтратом при производстве гопантеновой кислоты будет являться смесь изопропилового спирта и воды, фильтрматериалы должны иметь гидрофильные свойства.

Фильтрационные материалы с гидрофильными свойствами:

Активированный уголь - используется в фармацевтической промышленности для удаления примесей, связанных с производством активных ингредиентов. Такие примеси, как правило, возникают в результате химических реакций, дающих окрашенные побочные продукты. Эти окрашенные побочные продукты необходимо удалять, чтобы обеспечить чистоту препарата и производство высококачественных, соответствующих спецификациям, промежуточных соединений.

Полипропиленовый, или полиэфирный фетр - 1-200 мкм. Эффективность обеспечивается градиентом пор, благодаря чему становится возможной более глубокая фильтрация.

Микроволокнистый полипропилен пневмоформованный - 1,5-34 мкм. По составу и структуре материала можно сравнить с объемным лабиринтным ситом, которое состоит из чрезвычайно мелких ячеек с тончайшими и бесконечно разветвленными каналами. Они образуют полую структуру, равную примерно 70-85% общего объема фильтра, что

обеспечивает высокую способность к задержанию микрочастиц. Эффективность фильтрации 99 %.

Нейлон - 0,2- 0,80 мкм. Стабильный размер пор: постоянство размеров пор, когда фильтр должен пропускать частицы одного размера и, в то же время, надежно задерживать все частицы большего размера.

Повышенная прочность конструкции: поскольку каждая нить представляет собой моноволокно, эти фильтры обладают превосходной прочностью, не допускающей вымывания волокон фильтра и загрязнения фильтрата. Стойкость к воздействию высоких температур / щелочей: это позволяет использовать такие фильтры в системах высокотемпературной очистки.

Был выбран микроволокнистый пневмоформованный полипропилен, так как он является химически стойким и имеет высокую эффективность фильтрации и картриджи с активированным углём, так как такое сочетание фильтров даёт высокую степень очистки и соответствие гопантеновой кислоты требованиям нормативной документации (цветность, прозрачность, тяжёлые металлы).

Кристаллизация: В очищаемых кристаллизационными методами веществах кроме примесей, растворенных в молекулярной форме, присутствуют субмикронные, в том числе и наноразмерные частицы, которые для ряда применений, лимитируют качество получаемых веществ.

Источником наноразмерных частиц могут быть малорастворимые примесные компоненты, материал аппаратуры, попадающий в основное вещество в результате трения ее частей и самопроизвольного диспергирования твердых тел в жидкости.

Взвешенные наноразмерные частицы вносят существенный вклад в суммарное содержание примесей при получении высокочистых веществ[16].

Для того чтобы достичь высокой степени чистоты гопантеновой кислоты, может потребоваться неоднократная перекристаллизация или более эффективный режим кристаллизации.

Для большего выхода процесс кристаллизации эффективнее вести на кристаллизаторах непрерывного действия. Это должны быть закрытые кристаллизаторы, ввиду использования в процессе кристаллизации растворителей, классифицированных по токсичности и пожаро-взрывоопасности.

По принципу действия для этих целей подходят кристаллизаторы-холодильникии вакуумные кристаллизаторы. Вакуум-кристаллизаторы являются более эффективными по выходам и в продукте в этом случае содержится значительно меньше посторонних примесей.

Принцип действия установки заключается в следующем (Рис. 2.2):

В баке 1 приготавливается исходный раствор для кристаллизации. Насыщенный раствор из центральной части бака по кольцевой щели между стенкой корпуса бака и цилиндрической перегородкой поднимается вверх и перетекает в перегреватель 11. Здесь раствор перегревается на 2-5 градусов выше температуры насыщения и насосом 12 подаётся в напорный бачок 9, снабженный переливом и штуцером с калиброванной шайбой 10.

Поток раствора, прошедший через шайбу 10, поступает через гидрозатвор в циркуляционную трубу кристаллизатора 6. Здесь раствор смешивается с циркулирующей в аппарате суспензией и поступает в испаритель. В испарителе суспензия вскипает и по кольцевому клапану между корпусом кристаллизатора и циркуляторной трубой движется вниз к насосу.

Для поддержания постоянного уровня жидкости в испарителе независимо от глубины вакуума производственная суспензия из кристаллизатора отбирается через переливной бачок 7. Уровень

расположения перелива в этом бачке определяет уровень суспензии в испарителе кристаллизатора.

Соковый пар конденсируется в поверхностном конденсаторе 5 и через гидрозатвор 2 возвращается в бак исходного раствора 1.

Установка работает по «замкнутому циклу», что позволяет избежать испарений растворителей, классифицированных по воздействию на организм человека, пожаро- и взрывоопасности в рабочую зону.

Циркуляция суспензии в кристаллизаторе обеспечивается осевым насосом, оснащенным рабочим колесом с плоскими лопатками, имеющими угол атаки 20° .

Данная конструкция кристаллизатора отличается высокой производительностью при стабильно высоком качестве продукта и равномерного размера кристаллов (рис.2.3).

В среднем удельная производительность вакуум-кристаллизаторов в 10 раз выше соответствующей величины кристаллизаторов-холодильников.

Производительность вакуум-кристаллизаторов составляет примерно 1000 кг в час на каждые 3 м^3 рабочего объема бака исходного раствора [13].

Таким образом был выбран вакуум-кристаллизатор непрерывного действия.

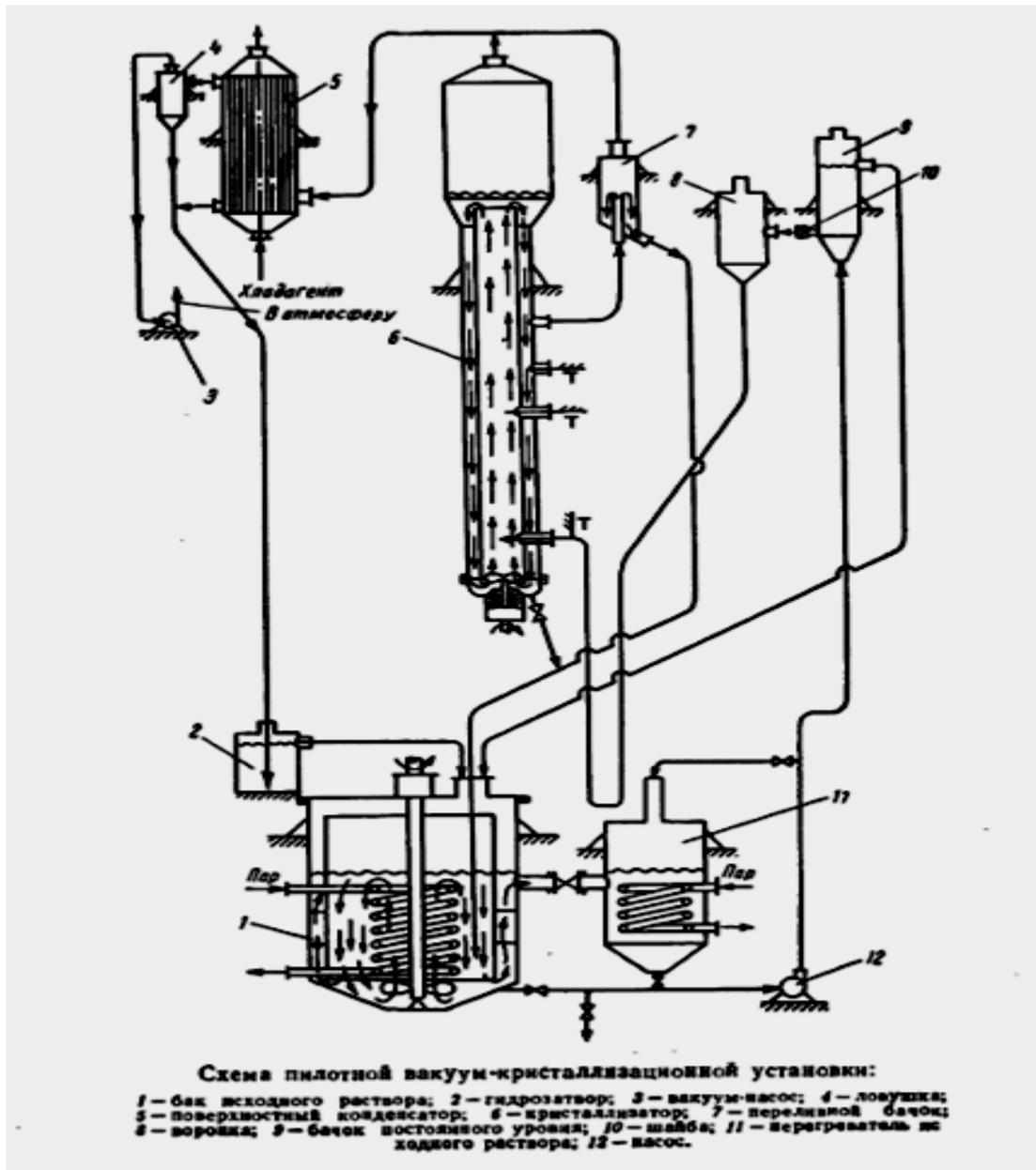


Рис. 3.1 Схема вакуум-кристаллизационной установки.

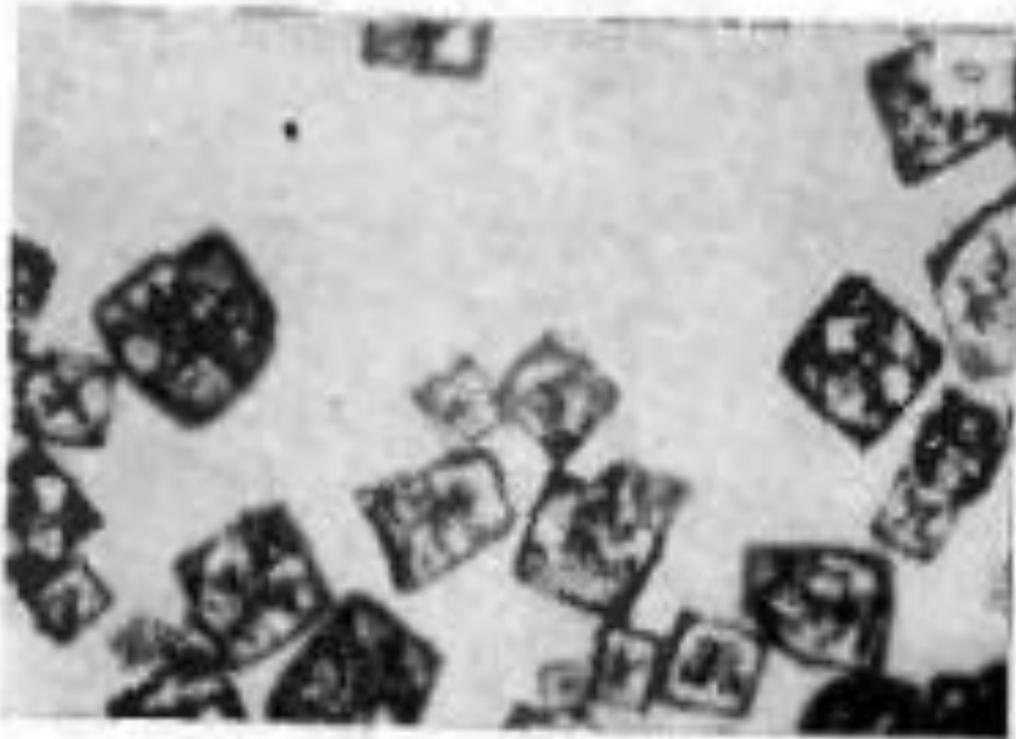


Рис. 3.2 Кристаллы, полученные с помощью вакуум-кристаллизатора.

3.3 Преимущества гранулированной лекарственной формы

Существует множество твердых фармацевтических лекарственных форм, которые быстро растворяются или распадаются в стакане воды, во рту или в желудочно-кишечном тракте. Такие лекарственные формы известны многие годы. Очевидное преимущество современных лекарственных форм, которые растворяются в воде или распадаются в ней с образованием пузырьков, выделяя лекарственные средства, хорошо известны.

Также давно признана необходимость иметь лекарственную форму, которая быстро растворяется или распадается во рту, в тех ситуациях, когда необходима лекарственная терапия, а вода недоступна [14].

Исходя из недостатков использования таблетированных препаратов в детской практике, перспективна выбранная новая лекарственная форма Пантогама — гранулы в однократных упаковках.

Такая лекарственная форма с улучшенными потребительскими свойствами позволяет обеспечить не только точность дозирования препарата, удобство применения, но и исключить из состава препарата консерванты, нарушающие сбалансированный состав и активность микрофлоры кишечника ребенка, которые характерны для сиропов [17].

Для начала необходимо определить различие между мгновенно таящими лекарственными формами и быстро измельчающимися лекарственными формами. Первые, как полагают, растворяются или распадаются во рту больного менее чем за 1 мин, тогда как предполагается, что последние первоначально растворяются или распадаются в кислой среде в желудке или емкости с водой. Признанный тест для быстро распадающихся лекарственных форм - это время распада в 0.1N соляной кислоте.

Требования к приготовлению лекарственных форм, отвечающих этим критериям, должны отличаться, так как условия, в частности, pH во рту и в желудке совершенно различны. Более важно, что время, за которое лекарственная форма должна раствориться или распасться во рту, намного меньше, чем в желудке, за явным исключением лекарственных форм, например, таблеток, которые специально делают так, чтобы они медленно растворялись во рту.

Другой важный момент, общий для большинства, если не для всех лекарственных форм, предназначенных для мгновенно таящих или быстро распадающихся рецептур, это необходимость мер предосторожности при приготовлении, упаковке, обращении и хранении конечных лекарственных форм, так как они как гигроскопичны, так и хрупки.

Несмотря на эти возможные проблемы, все равно есть острая потребность в лекарственных формах, которые могут быстро растворяться или распадаться, в связи с очевидным преимуществом терапии применения дозы лекарственного средства, которая может всасываться за очень короткое время.

Существует две основные концепции составления, признанные при приготовлении быстро растворяющихся/распадающихся лекарственных форм. Первая из них, особенно пригодная для приготовления мгновенно тающих лекарственных форм, это лиофилизация, при которой из высушиваемого раствора или суспензии препарата и соответствующих эксципиентов в воде или в других растворителях готовят спекшуюся массу - брикет или облатку. Такие облатки быстро растворяются на языке, т.е. в пределах, примерно, 10 с за счет сочетания высокого сродства к влаге в результате процесса лиофилизации и высокой пористости, что стимулирует быстрое поглощение слюны.

Хотя такие лекарственные формы способны к быстрому распаду/растворению во рту, процесс лиофилизации страдает от ряда недостатков, первым из которых является то, что раствор или стабильная суспензия лекарственного препарата должна быть приготовлена перед лиофилизацией. Хотя не всегда, но как правило, такие растворы являются водными и, следовательно, они не пригодны для приготовления лекарственных препаратов, чувствительных к воде.

Сам по себе процесс является трудоемким и занимающим много времени. Наконец образующаяся лекарственная форма, помимо того, что она гигроскопична, она очень мягкая и, следовательно, требует специальной устойчивой к влаге и удару упаковки, а также осторожного обращения при приеме.

Вторая главная технология, применяемая в приготовлении быстро распадающихся лекарственных форм, основана на особых формах сахаров,

таких как маннит, сорбит и т.п., в сочетании с супердезинтегрантами. Последние представляют собой эксципиенты, которые характеризуются определенным капиллярным свойством затягивать по каналам воду внутрь лекарственной формы, или быстрым набуханием в воде, причем оба этих свойства ускоряют распад.

Известно также, что повышения растворимости лекарственных форм можно добиться введением шипучих сочетаний, обычно бикарбоната натрия и слабой кислоты, такой, например, как лимонная кислота. Как отмечается выше, шипучие рецептуры требуют специальной, устойчивой к влаге упаковки, так как даже очень малого количества влаги может быть достаточно для инициирования реакции с выделением пузырьков. Общеизвестно, что методы, такие, например, как грануляция в псевдосжиженном слое, пригодны для приготовления таких рецептур.

Слишком часто, однако, такие методы требуют особого, очень дорогого оборудования, включая специальное оборудование для обработки, контролируемой влажности окружающей среды и т.п. Несмотря на эти меры, лекарственные формы, приготовленные такими методами, обычно требуют устойчивой к влаге упаковки, необходимости вкладывать в упаковку пакеты или капсулы с влагопоглотителем и т. п.

Существует множество других примеров конкретных рецептур, которые используют один или более из обсуждаемых выше методов или механизмов. По большей части, однако, им также до некоторой степени присущ один или более из приведенных недостатков, например, трудность или дороговизна получения лекарственных форм такими методами, получающиеся лекарственные формы хрупкие или чувствительные к воздействию окружающей среды, например, к влаге. Остается необходимость в рецептуре, которая уменьшает или устраняет эти недостатки, но дает тем не менее такую мгновенно тающую

лекарственную форму, которая распадается во рту в течение 25 с. Такие рецептуры предоставлены в соответствии с данным изобретением.

Рецептура по изобретению, описанная в источнике [7] и способ получения из нее мгновенно тающих во рту лекарственных форм основан на комбинации четырех эксципиентов. Эта уникальная комбинация эксципиентов может быть приготовлена в составе с другими пригодными вспомогательными средствами, в частности, с ароматизаторами, подсластителями, смазками и т.п. и одним или более активных лекарственных веществ, как обсуждается ниже. Активное лекарственное средство может составлять от 15 до 30 вес.% препарата, в зависимости от количества, требующегося для терапевтически эффективной дозы, и таких факторов, как его способность непосредственно гранулироваться, количество ароматизатора/подсластителя, требуемое для того, чтобы замаскировать его вкус или его горечь и т.п.

Эксципиент как компонент рецептуры по данному изобретению представляет собой сочетание супердезинтегранта, диспергатора, дистрибьютора и связующего. Соответствующие супердезинтегранты включают кросповидон, натриевую соль кроскармеллозы, натриевое производное (гликолят) крахмала, гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения, предварительно желатинизированный крахмал и т. п.

Предпочтительным супердезинтегрантом для целевых рецептур является кросповидон, так как его можно применять в больших количествах, не вызывая у содержащей его рецептуры склонности к гелеобразованию[7].

Из всех быстро растворяющихся/распадающихся лекарственных форм наш выбор остановлен на гранулах, потому, что данная лекарственная форма не требует технологического оборудования по формованию и прессованию, обладает высокой биодоступностью и распадаемостью, удобна в применении.

При изучении вспомогательных веществ исходили из того, что должны придавать гранулированной массе необходимые технологические свойства, хорошую дозируемость и соответствие гранул фармакопейным требованиям[28].

3.4 Теоретический состав гранулированной лекарственной формы и технология её производства.

3.4.1 Теоретический состав гранулированной лекарственной формы.

Быстрорастворимые (ортодисперсные) лекарственные формы распадаться или растворяться во рту за несколько секунд без запивания водой. Они должны отвечать следующим требованиям:

- быть приятными на вкус;
- быть компактными и достаточно прочными;
- скрывать вкус самого лекарственного препарата;
- не оставлять нерастворившиеся частицы во рту после применения, или их количество должно быть минимальным;
- быть стабильными по отношению к изменениям окружающей среды (температура, влажность);
- быть низкочувствительными для производителя.

Исходя из литературных источников [4, 7, 26, 31] модельная смесь быстро растворимой гранулированной лекарственной формы имеет теоретический состав на единицу продукции:

Состав №1:

- 250 мг гопантеновой кислоты;
- 45 мг кросповидона;
- 278 мг силиката кальция;

- 14 мг аморфного кремнезёма;
- 104 мг микрокристаллической целлюлозы.

Состав №2:

- 250 мг гопантеновой кислоты;
- 45 мг кросповидона;
- 250 мг силиката кальция;
- 14 мг аморфного кремнезёма;
- 132 мг микрокристаллической целлюлозы.

Это обусловлено тем, что в предпочтительной рецептуре по данным источника [7] комбинация содержит кросповидон в качестве супердезинтегранта, силикат кальция в качестве диспергирующего агента, аморфный кремнезем в качестве дистрибьютора и микрокристаллическую целлюлозу в качестве связующего.

Применение микрокристаллической целлюлозы в качестве связующего, объясняется её химической инертностью, высокой адсорбционной активностью, способностью улучшать связующие и скользящие свойства, повышать распадаемость [4].

Содержание компонентов комбинации рекомендованных в источнике 7 рецептур колеблется в пределах, примерно, 4-8 %, предпочтительно, примерно, 5-7 % супердезинтегранта; примерно, 20-70 %, предпочтительно, примерно, 35-45 % диспергирующего агента; примерно, 1-10 %, предпочтительно 1,5-3 вес.% дистрибьютора и примерно, 10-50 %, предпочтительно, около 12-20 вес.% связующего, в расчете на общий вес рецептуры.

Основным действующим веществом лекарственной формы является гопантеновая кислота. Поэтому количественный состав в дальнейшем требуется рассчитывать исходя из её разовой терапевтической дозы, составляющей 250 мг.

Рецептура, пригодна для приготовления гранул без растворителя, которые можно прессовать с помощью соответствующего оборудования в фармацевтические лекарственные формы для перорального приема, например, таблетки, каплеты (*caplets*), капсулы, гранулы и т.п., которые расщепляются во рту менее чем за 25 с.

Комбинация четырех эксципиентов может быть гранулирована в сухом виде с лекарственным веществом и соответствующими традиционными ингредиентами, такими как подсластители и ароматизаторы, без добавления какого-либо растворителя, с образованием устойчивых гранул.

Чаще всего в промышленности по производству лекарственных средств применяется метод влажного гранулирования, однако исходя из свойств полупродуктов применение этого метода невозможно из-за недостатков технологии, таких как:

- длительное воздействие влаги на лекарственные и вспомогательные вещества;
- ухудшение распадаемости (растворимости) таблеток;
- необходимость использования специального оборудования;
- длительность и трудоемкость процесса.

Будет использован метод сухого гранулирования с грануляцией путём размола.

3.4.2 Технология производства

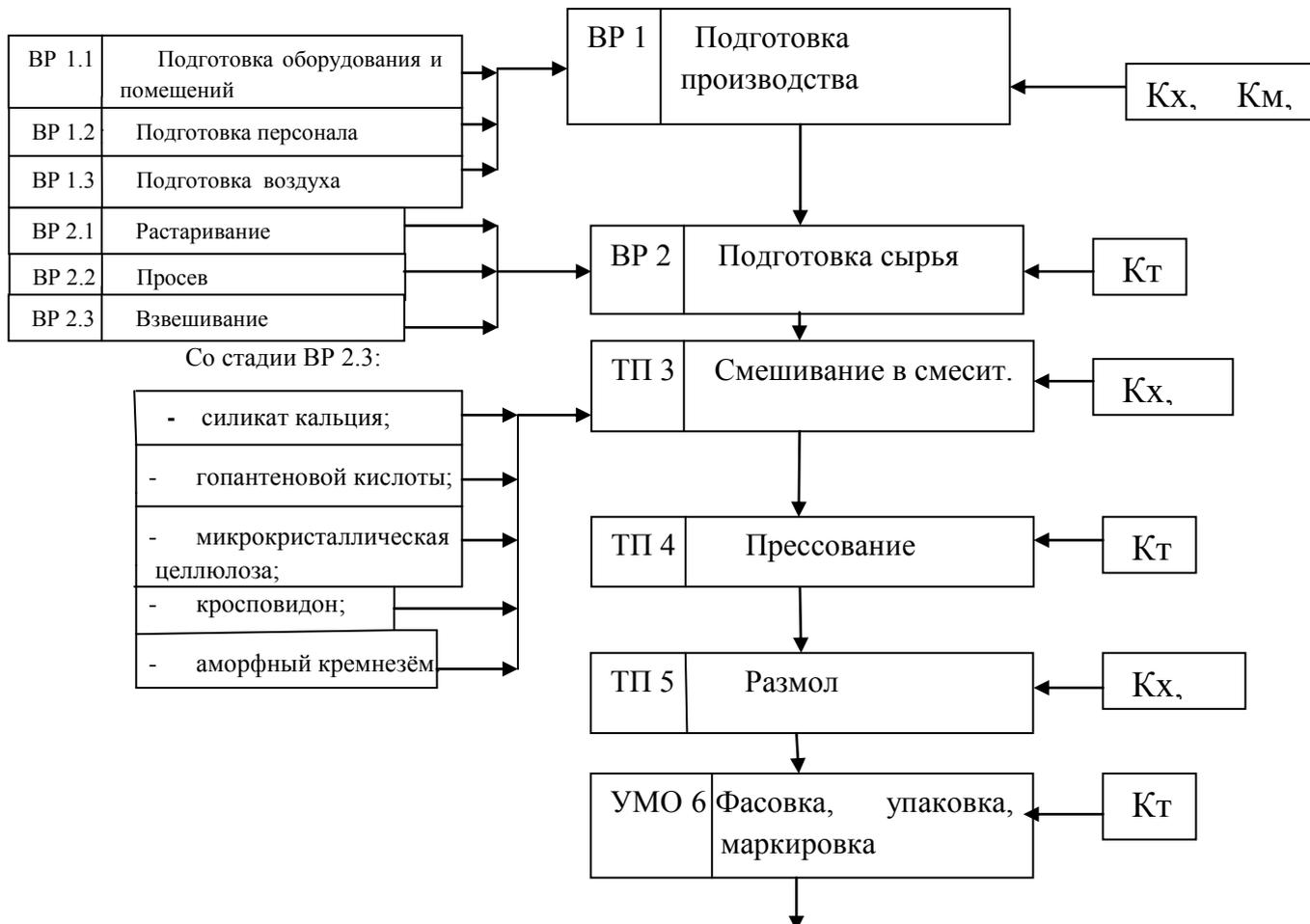
Характеристика сырья и материалов

Таблица 3.1 Характеристика сырья и материалов

| Наименование | Обозначение | Сорт или артикул | Показатели обязательные |
|--------------|-------------|------------------|-------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |

| | | | |
|--|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| А. Основное сырье 1. Гопантеповая кислота Б. Вспомогательные материалы 1. кросповидон; 2. силикат кальция; 3. аморфный кремнезём; 4. микрокристаллическая целлюлоза. | ФСП РН 003410/01-080909 | Фармакопейная субстанция | В соответствии с ФСП |
| | Спецификация фирмы BASF | Kollidon® CL-SF | В соответствии со спецификацией |
| | ГОСТ 4762-71 | СК 10 | В соответствии с требованиями ГОСТ |
| | ГОСТ 9428-73 | Сорт высший | В соответствии с требованиями ГОСТ |
| | ТУ 64-11-129-92 | МКЦ-1 | В соответствии с требованиями ТУ |

Технологическая схема производства



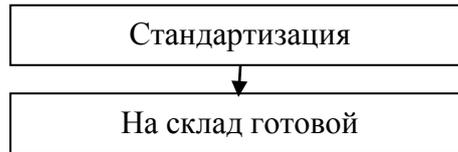


Рис. 3.6 Технологическая схема производства быстро растворимой гранулированной лекарственной формы

Изложение технологического процесса.

Метод сухого гранулирования с грануляцией путём размола состоит из стадий:

ВР-1. Подготовка производства:

ВР-1.1. Подготовка оборудования и помещений:

Вода очищенная поступает из циркуляционного контура установки получения воды очищенной и используется для санитарной подготовки «чистых» помещений, технологического оборудования и для приготовления дезинфицирующих растворов.

Водорода перекись (30–35 %) поступает со склада в полиэтиленовых канистрах вместимостью 20–30 л. Хранят в специальном защищенном от света месте (шкафу) в производственном помещении. Используют для приготовления дезинфицирующих растворов.

Дезсредства для обработки рук («Триосепт-Ол», «Триосепт-аква», «Октениман», «Октенидерм» и др.) поступают со склада в упаковке производителя в кладовую цеха. Выдают ответственному лицу по мере необходимости.

Питьевая вода поступает из цеховой магистрали и используется для санитарной подготовки производственных помещений и для санитарно-гигиенических нужд персонала.

Средства дезинфицирующие «Макси-Дез», «Абсолюцид», «Бионол» и другие поступают со склада в упаковке производителя в кладовую цеха. Выдают ответственному лицу по мере необходимости. Используют для приготовления дезинфицирующих растворов.

Средства моющие синтетические поступают со склада в упаковке производителя в кладовую цеха. Выдают ответственному лицу по мере необходимости. Используют для приготовления моющих растворов для уборки помещений и наружных поверхностей технологического оборудования.

Дезинфицирующие и моющие растворы используют для санитарной подготовки технологического оборудования, помещений, для обработки инвентаря, инструментов и приспособлений, перчаток персонала.

Все работы по приготовлению дезрастворов производят в технологической одежде, в защитных очках в герметичной оправе, резиновых перчатках, в случаях, предусмотренных инструкцией по применению используемого дезсредства, в респираторе.

Дезинфицирующие растворы готовят в стеклянных, эмалированных (без скола эмали) или пластмассовых емкостях (ведра, канистре, бутылки) путем добавления соответствующего количества, отмеренного мерной посудой, дезсредства к воде очищенной.

Тару с приготовленным дезинфицирующим раствором маркируют идентификационной этикеткой «Дезраствор» с указанием наименования дезинфицирующего раствора и его концентрации, даты приготовления и срока хранения.

Добавление свежего раствора в ранее приготовленный неиспользованный раствор не допускается.

Дезраствор с истекшим сроком хранения выливают в канализацию.

Хранят дезрастворы в специально отведенном месте в защищенной от света таре.

Санитарная подготовка помещений к работе – это комплекс мероприятий, состоящий из влажной уборки и дезинфекции с использованием моющих и дезинфицирующих растворов, из различных дезинфицирующих средств.

Для предотвращения появления устойчивых форм микроорганизмов применяемые для обработки поверхностей помещений дезинфицирующие средства еженедельно чередуют. Нанесенный на поверхности дезраствор не смывают (не вытирают) в течение времени, указанного в инструкции по применению дезсредства.

Влажную уборку и дезинфекцию помещений производят «внахлест» сверху вниз и с дальних точек по направлению к выходу.

Для проведения санитарной подготовки помещений используют специально предназначенный и не являющийся источником загрязнений (ворс, волокна, щетина и др.) инвентарь. Тряпки и салфетки должны быть из безворсовой ткани, швабры – с синтетическим ворсом, ведра – полиэтиленовые.

Перед началом производства сразу после производства другой продукции производится санитарная обработка оборудования от ее остатков согласно соответствующим технологическим инструкциям.

ВР-1.2. Подготовка персонала:

Все лица, занятые в производстве лекарственных средств, должны пройти медицинское освидетельствование согласно Приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 05.12.2014) "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых

работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111)

В помещениях производства весь обслуживающий персонал должен находиться в установленной спецодежде, обуви, иметь при себе индивидуальные средства защиты и соблюдать санитарные правила.

В помещениях производства запрещается курение, прием пищи или питье, жевание резинки, хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий и личных лекарственных препаратов.

О любом недомогании (кожные, простудные заболевания, порезы, нарывы) необходимо ставить в известность старшего мастера (мастера) смены (начальника (старшего мастера) участка) и делать соответствующую запись в «Санитарном журнале».

Для работы в помещениях производства обслуживающий персонал переодевается следующим образом: в гардеробной для хранения верхней одежды персонал снимает верхнюю одежду и обувь, а также личные вещи (платья, костюмы) до нижнего белья, и размещает снятую одежду в индивидуальных шкафах; снимает также украшения, удаляет косметику с лица и лак с ногтей, моет руки, при необходимости принимает душ, затем надевает переходную одежду и переходную обувь и направляется в производственное помещение.

Работы в «чистых» помещениях проводят в специально предназначенной технологической одежде и обуви, в перчатках, обработанных дезраствором, в маске. Порядок переодевания персонала для работы в «чистых» помещениях изложен в стандартной операционной процедуре «Порядок переодевания персонала и посетителей при входе и выходе из «чистых» помещений».

В «чистые» помещения производственный персонал и посетители входят через персональный шлюз, предварительно убедившись в наличии в нем избыточного давления по показаниям дифманометра. Запрещается

вносить в «чистые» помещения личные вещи (ключи, документы, мобильные телефоны, деньги, расчески, носовые платки и др.).

Присутствие посторонних лиц в «чистых» помещениях не допускается. Вход в «чистые» помещения и выход из них, а также перемещение и хождение персонала внутри них должны быть строго ограничены.

В «чистых» помещениях запрещается резко открывать или закрывать двери, оставлять их открытыми, переносить материалы, прижимая их к телу, поднимать упавшие на пол материалы и инвентарь с целью дальнейшего их использования в производстве.

Необходимо избегать непосредственного контакта рук персонала с открытой продукцией, а также с любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

Не реже одного раза в неделю (по графику ОКК) проводят контроль микробной контаминации рук (перчаток) персонала и технологической одежды. Микробная контаминация рук (перчаток) персонала не должна превышать 10 КОЕ в смыве с рук (перчаток) одного работника; микробная контаминация технологической одежды не должна превышать 10 КОЕ в смыве с одного комплекта.

ВР-1.3. Подготовка вентиляционного воздуха:

Воздухообмен в производственных помещениях обеспечивается приточными, общеобменными и местными вытяжными вентиляционными системами с преобладанием притока над вытяжкой.

Приточный воздух в помещения производства непрерывно и однонаправлено. В зимнее время года воздух подогревается калориферами, в летнее – охлаждается системой охлаждения.

Приточный воздух в помещения материального и персонального шлюзов, в «чистые» производственные помещения подается через

трехступенчатую систему фильтров (грубой, средней и высокой степени очистки), в помещение вторичной упаковки – через двухступенчатую систему фильтров (грубой и средней степени очистки).

Эффективность работы фильтров контролируют по величине аэродинамического сопротивления по показаниям соответствующих дифманометров и один раз в смену регистрируют в «Журнале регистрации перепада давлений и аэродинамического сопротивления фильтров». При достижении величины аэродинамического сопротивления 250 Па для фильтра I ступени, 450 Па для фильтра II ступени и 600 Па для фильтров III ступени производят замену фильтров.

Во время работы контролируют наличие перепада давления между соседними помещениями по показаниям соответствующих дифманометров с ежесменной регистрацией этих показаний и величины перепада давления в «Журнале регистрации перепада давлений и аэродинамического сопротивления фильтров».

Перепады давления должны быть следующими:

между персональным шлюзом и производственным помещением - 10–16 Па,

между материальным шлюзом и производственным помещением - 10–16 Па.

Содержание микроорганизмов в воздухе «чистой зоны» не должно превышать 500 КОЕ/м³.

В процессе производства контроль микробной контаминации поверхностей помещений и оборудования и контроль микробной контаминации воздуха «чистых» помещений осуществляют не реже одного раза в неделю по графику ОКК.

ВР-2 Подготовка сырья:

ВР-2.1 Растваривание:

Растаривание – удаление транспортной упаковки сырья. Вторичная упаковка производится вне помещений категории D, сырьё в первичной упаковке подаётся в материальный шлюз, обрабатывается салфеткой из безворсовой ткани водой очищенной, а затем дезинфицирующими растворами. Затем сырьё в первичной упаковке перемещается на стадию ВР-2.2

ВР-2.2 Просев:

Сырьё освобождается от первичной упаковки и просеивается на виброгрохотах.

Вибрационные грохоты — это машины, у которых привод сообщает просеивающим поверхностям и находящемуся на них материалу колебательное движение, что снижает силы трения между частицами, повышает их подвижность и способствует интенсивному просеиванию с высоким коэффициентом эффективности (до 90,%)

Вибрационные грохоты классифицируются по типу привода, виду колебаний рабочего органа и режиму работы. По типу привода виброгрохоты разделяются на грохоты с силовым возбуждением от вибратора — инерционные и с принудительной кинематикой от эксцентрикового привода — гирационные. В зависимости от режима работы грохоты бывают нерезонансного и резонансного действия.

При резонансной настройке у грохотов с принудительной кинематикой значительно уменьшается мощность приводного двигателя, а у инерционных грохотов уменьшаются вынуждающая сила и мощность приводного электродвигателя.

После полупродукт направляется в помещение временного хранения сырья и полупродуктов.

ВР-2.3 Взвешивание:

Взвешивание производят на платформенных весах отдельно для каждого вида сырья.

Большинство модификаций платформенных весов предполагают напольную установку, но все они разделяются на стационарные и мобильные. Первый вариант предусматривает постоянную инсталляцию в одной точке и обычно используется для работы с тарно-штучными габаритными грузами.

Для технико-конструкционной оптимизации некоторые модели устанавливаются в специальные углубления, что позволяет интегрировать платформу с выравниванием по уровню поверхности пола. Когда на рабочей площадке не производятся операции взвешивания, данный участок не становится помехой.

В свою очередь, весы платформенные напольные мобильного типа допускают возможность перемещения. Для этого их конструкция дополняется ручками и колесиками, облегчающими транспортировку. Такой вариант себя оправдывает, если в рамках одного цеха или складского помещения приходится выполнять измерительные операции в разных местах расположения.

Сырьё в количестве на загрузку 1 серии помещается в маркированные пластиковые ёмкости с герметичной крышкой.

ТП-3 Смешивание в смесителе:

Смешение производят в V-образном смесителе из нержавеющей стали.

При смешивании порошков необходимо придерживаться следующих правил:

- к большому количеству добавлять меньшее;
- ядовитые и сильнодействующие вещества, применять в малых количествах, предварительно просеянные через сито, добавлять к массе отдельными порциями в виде тритураций, т.е. в разведении с наполнителем в концентрации 1:100;

- окрашенные вещества и вещества с большой удельной массой загружать в смеситель в последнюю очередь.

Время, необходимое для смешивания простой прописи (двух- и трехкомпонентные) в сухом состоянии, составляет 5-7 минут, для более сложной – 10-12 минут.

Фармацевтический V-образный смеситель - одно из самых удачных решений для приготовления гомогенных многокомпонентных порошковых составов. За счёт конструктивных особенностей и сложной траектории движения характеризуется высокой интенсивностью и глубиной перемешивания, отсутствием так называемых «мёртвых зон».

В результате на выходе образуется однородная сыпучая масса с равномерным присутствием всех ингредиентов в каждой единице объёма.

V-образный смеситель состоит из двух соединенных под углом цилиндрических ёмкостей, вследствие чего материал при вращении установки последовательно перемещается вверх и вниз, из одной части в другую в ответ на силу тяготения и центробежные силы. Всё это время происходит быстрое интенсивное перемешивание всех частиц загруженных веществ.

Корпус установки обычно выполняется из прочной нержавеющей стали, поверхность которой гладко отполирована. Возможны различные варианты исполнения устройства.

Производители варьируют объём, мощность, производительность установок, поэтому при необходимости может быть подобран подходящий вариант для фармацевтического производства любого масштаба.

Вследствие постоянного скоростного, разнонаправленного движения содержимого в смесителях V-образного вида исключаются такие явления, как скопление и слипание материала.

Сырьё практически не находится в статическом положении, не задерживается ни в одной точке конструкции, не налипает на стенки. Внутренняя часть цилиндрических ёмкостей легко чистится и моется.

Все эти преимущества обеспечили V-смесителям популярность в производстве лекарственных средств и других отраслях промышленности, где необходимо быстрое смешивание порошковых материалов.

Сырьё и полуфабрикаты, приготовленные в V-образных смесителях, отличаются очень высоким качеством. Получаемые на их основе готовые лекарства имеют однородную структуру и стабильные биохимические свойства. При прочих равных выше и показатели их клинической эффективности. Поэтому установки данного типа всегда востребованы в фармацевтическом производстве.

ТП-4 Прессование:

Брикеты прессуют на специальных брикетировочных прессах с матрицами большого размера (25-50 мм) под высоким давлением.

Брикетировочные пресса уплотняют сыпучие материалы в брикеты разнообразных форм, размеров: эти характеристики определяются в соответствии с требованиями к конечному продукту. Если силы сцепления (в виде сплоченных частиц, валентные силы, перекристаллизация, силы Ван-дер-Ваальса) между частицами недостаточны, то необходимо использовать связующее вещество перед агломерацией.

Брикетирование и гранулирование с помощью компактирования это процесс увеличения размера частиц материала сухим способом, при котором пыль или порошки приобретают форму и сыпучую структуру. Уплотнение продукта достигается с помощью механического сжатия через двухроликовый валковый пресс.

Технические преимущества: получение частиц одинакового состава, размера, объема и веса, обеспечение точной дозировки материала в технологическом процессе, получение гранул с размерностью в заданном диапазоне, уменьшение насыпной плотности и объема порошка, решение проблемы сегрегации (неравномерное распределение частиц материала в объеме в зависимости от размера и веса), улучшение сыпучести порошка, предотвращение проблем подачи материала, дозирования и упаковки, улучшение уплотняемости некоторых порошков, устранение проблем пылеобразования.

Брикеты получают при низком или высоком давлении.

ТШ-5 Размол:

Брикеты с помощью мельницы типа «Эксцельсиор» превращают в крупнокристаллический порошок.

Основной деталью мельницы являются два вертикально установленных диска. Вращается один из них. Поверхность дисков имеет режущие или ударные выступы той или иной конструкции. Исходный материал поступает в просвет между дисками, где он измельчается.

В мельнице диски установлены вертикально. Один диск неподвижный, другой вращается со скоростью 250—300 об/мин. Поверхность дисков покрыта мелкими зубцами, расположенными по окружности в таком порядке, чтобы зубцы движущегося диска попадали в промежутки между зубцами неподвижного диска.

Помимо истирания, к раздавливающему эффекту присоединяется срезающее действие от острых зубцов. Производительность при диаметре дисков 400 мм до 50 кг/ч.

УМО-6 Упаковывание и маркирование:

Упаковывают гранулированную лекарственную форму в упаковку, содержащую разовую дозу препарата (фальгированный пакет), затем по 100 шт. в коробку из мелованного картона.

Коробку упаковывают в ящики из гофрированного картона по 100 или 200 шт. и маркируются в соответствии с правилами где указывается:

- товарный знак, наименование предприятия-изготовителя и его местонахождение;
- наименование и вид продукта;
- массу нетто, мл;
- дату изготовления и дату упаковывания (месяц, год);
- номер партии и дату отгрузки;
- информацию о том, что по результатам испытаний продукт соответствует требованиям нормативных и технических документов;
- срок годности;
- условия хранения.

В качестве транспортной тары используют ящики из картона гофрированного с нанесенными манипуляционными знаками «Беречь от влаги», «Беречь от нагрева» или другие виды тары в соответствии с РД 6301-006-05749470-93 или по согласованию с потребителем.

Материальный баланс

Таблица 3.2 Материальный баланс производства быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты

| Израсходовано | | Получено | |
|--------------------------|----------------------|--|----------------------|
| Наименование продукта | Содержание на 100 кг | Наименование продукта | Содержание на 100 кг |
| 1. гопантеновая кислота; | 41,6 кг | 1. Гранулированная лекарственная форма | 100 кг |

| | | | |
|--|--|-----------|--------|
| 2. кросповидон; 3. силикат кальция; 4. аморфный кремнезём; 5. микроцеллюлоза. | 7,5 кг 46,2 кг 2,3 кг 17,4 кг | 2. Потери | 15 кг |
| Итого: | 115 кг | Итого: | 115 кг |

1. технологическая трата = $15/115 \cdot 100\% = 13\%$

2. технологический выход = $100/115 \cdot 100\% = 87\%$

Контроль производства

Таблица 3.3 Перечень важнейших контрольных точек производства

| Наименование стадии, места измерения, параметров или отбора проб | Наименование объекта контроля | Наименование контролируемого параметра, единицы измерений | Регламентированный норматив (значение параметра) | Методы и средства контроля | Кто производит контроль, в каком документе регистрируются результаты |
|---|--|---|--|--|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ВР 1 Подготовка производства | | | | | |
| КТ ВР 1.1-1 Подготовка оборудования и помещений класса чистоты D | Поверхности помещений | Содержание микроорганизмов | Не более 10 колоний микроорганизмов на 30 см ² поверхности. | Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований |
| КТ ВР 1.1-2 Подготовка оборудования в производственных помещениях класса чистоты D | Поверхности частей оборудования | Содержание микроорганизмов | Не более 10 колоний микроорганизмов на 30 см ² поверхности | Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований |
| КТ ВР 1.1-3 Подготовка оборудования, расположенного в производственных помещениях | Смывы с поверхностей частей оборудования, контактирующих с продуктом | Наличие действующего вещества от предыдущего продукта | Отсутствие | Физико-химический, методика на конкретное вещество При переходе с одного лекарственного средства | Химик (лаборант) ОКК в журнале регистрации смывов с оборудования |

| | | | | | |
|--|--|---|---|---|--|
| | | | | на другое | |
| КТ ВР 1.1-4 Подготовка пластиковых емкостей для транспортиро- вания воды очищенной | Смывы с внутренних поверх- ностей емкостей | Наличие моющих средств | Отсутствие | Химический, после проведения генеральной санитарной обработки | Химик (лаборант) ОКК в протоколе анализа смывов |
| КТ ВР 1.1-5 Технологичес- кие шланги | Промывная вода с внутренних поверхностей шлангов | Наличие дезинфициру- ющих средств | Отсутствие | Химический, проведения технологи- ческой генеральной санитарной обработки | |
| КТ ВР 1.2-1 Подготовка персонала, работающего в помещениях класса чистоты D | Руки персонала | Содержание микроорга- низмов | Не более 10 колоний микроорга- низмов | Микробиоло- гический метод. Соответ- ствие: МУ 64-02- 005-2002 МУК 4.2.734- 99 График отбора проб | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемио- логии по Белгород- ской области» в протоколе лаборатор- ных исследова- ний |
| КТ ВР 1.2-1 Подготовка технологическ ой одежды | Техноло- гическая одежда | Содержание микроорга- низмов | Не более 10 колоний микрооргани- змов | Микробиоло- гический метод. Соответ- ствие: МУ 64-02- 005-2002 МУК 4.2.734- 99 График отбора проб | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиоло- гии по Белгород- ской области» в протоколе лаборатор- ных исследова- ний |
| КТ ВР 1.1-1 Подготовка воздуха | Воздух производстве- нных помещений (зоны К) | Температура °С | зима 15-21 лето 16-27 | РДИ 42-505- 00 | Начальник смены в журнале «Контроль параметров воздушной среды» |
| | | Относи- тельная влажность % | 40-70 | 1 раз в сутки | |
| | | Содержание микроорга- низмов | В 1 м ³ воздуха не более 500 колоний микроорга- низмов, | Микробиоло- гический метод. Соответ- ствие: МУ 64-02- | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиоло- гии по Белгород- ской области» |

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|
| | Воздух производственных помещений класса чистоты D | | наличие споровых микроорганизмов не допускается. | 005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб | в протоколе лабораторных исследований |
| | | Количество частиц в 1 м ³ воздуха | в оснащённом состоянии 0,5 мкм не более 3520000, 5 мкм не более 29000, в эксплуатируемом состоянии не регламентируется. | Физический, МУК 4.2.734-99, ГОСТ Р ИСО 14 644, счетчик частиц АЗ-10 1 раз в 2 года в оснащённом состоянии | Инженер по качеству ООК в журнале регистрации |
| КТ ВР 1.5-1 Подготовка технологической одежды | Технологическая одежда | Содержание микроорганизмов | Не более 10 колоний микроорганизмов | Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований |
| ВР 2 Подготовка сырья и материалов | | | | | |
| КТ ВР 2.1 Растваривание сырья | Загружаемое сырьё | Внешний вид первичной упаковки сырья | Первичная упаковка должна быть очищена от механических загрязнений. Не должно быть повреждений первичной упаковки. | Визуально | Аппаратчик подготовки производства, начальник смены в маршрутном листе |
| КТ ВР 2.2 Просев сырья и вспомогательных материалов | Просеиваемое сырьё и вспомогатель- | Внешний вид просеянного сырья и вспомогатель | Сырьё и вспомогательные материалы | Каждая операция просева | Аппаратчик подготовки производства, |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| на виброгрохоте ГХ – 1/1 | льные материалы | ных материалов | однородные по гранулометрическому составу, без посторонних включений | | начальник смены в маршрутном листе |
| КТ ВР 2.3 Взвешивание сырья и вспомогательных материалов | Весы В-1/1 | Предел погрешности измерений, кг в интервале: - от 0,4 до 10 кг; - от 10 до 40 кг; - свыше 40 кг. | $\pm 0,02$ $\pm 0,04$ $\pm 0,06$ | Каждое взвешивание | Начальник смены |
| ТП 3 Смешение | | | | | |
| КТ ТП 3.1 Смешение в V-образном смесителе СМ-1/1 | Полупродукт после смешения | Количественное определение (содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата), граммы | $0,25 \pm 2 \%$ | Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии | Персонал ОКК в справке о результатах анализа |
| ТП 4 Прессование | | | | | |
| КТ ТП 4.1 Прессование на брикетировочной прессе ПР -1/1 | Манометр | Давление прессования, кг/см ² | 1200—1500 | Приборы по месту (цифровое табло). | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | Полупродукт в виде брикетов | Внешний вид брикетов | Ровные брикеты правильной геометрической формы равномерной окраски | Визуально | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| ТП 5 Размол | | | | | |
| КТ ТП 5.1 Размол на мельнице типа «Эксцельсиор» | Полупродукт в виде гранул после измельчения | Размер гранул, мм | от 0,2 до 3 | Ситовой анализ | Персонал ОКК в справке о результатах анализа |

| | | | | | |
|--|---|--|--|-------------------------------|--|
| МЦ-1/1 | | Потеря в массе после просушивания, % | Менее 0,5 | Экспресс-анализатор влажности | Персонал ОКК в справке о результатах анализа |
| УМО 6 Упаковывание и маркирование | | | | | |
| КТ УМО 6.1-1 Фасовка полупродукта в первичную упаковку | Весы В-3 | Предел погрешности измерений, г в интервале: - от 0,005 до 0,3 кг. | 0,00001 кг | Выборочно | Персонал ОКК Справка о результатах анализа |
| КТ УМО 6.2-2 Фасовка полупродукта во вторичную упаковку | Весы В-4 | Предел погрешности измерений, г в интервале: - от 0,2 до 5 кг; - от 5 до 20 кг; - от 20 до 30 кг; - от 30 до 40 кг; - от 40 до 60 кг. | ± 10,0 ± 20,0 ± 30,0 ± 40,0 ± 30,0 | Каждое взвешивание | Начальник смены |
| КТ УМО 5.1-1, 5.1-2 Маркирование этикеток | Товарная этикетк , Транспортная этикетка | Маркировка | В соответствии с ФСП | Каждую серию | Начальник смены, химик в протоколе упаковки серии. Химик ОКК в протоколе упаковки |

3.5 Стандартизация, валидация, установление первоначального срока годности

3.5.1 Стандартизация:

Стандартизируют быстро растворимую гранулированную лекарственную форму в соответствии с требованиями ГФ XIII [23] по показателям:

- Описание;
- Размер гранул;
- Потеря в массе при высушивании;
- Распадаемость;
- Количественное определение;
- Однородность дозирования.

Описание – *белые или белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки.*

Размер гранул – *от 0,2 до 3 мм*

Потеря в массе при высушивании – *не более 0,5 %.*

Распадаемость – *не более 25 с.*

Однородность дозирования – *98,5 – 101,5 % от номинального значения.*

Количественное определение (содержание действующего вещества в единице испытуемого препарата) – *0,25 г ± 2 %*

Валидация: Тест «Количественное определение» - не является фармакопейным и нуждается в валидации по показателям:

Специфичность - однородность пика пик определяемого вещества четко отделяется от пиков вспомогательных веществ;

Аналитическая область - результаты должны иметь приемлемый уровень правильности и повторяемости методика применима в интервале от 50 до 150 % от номинального значения содержания вещества в модельных смесях;

Линейность (коэффициент корреляции r) $|r| \geq 0,99$;

Правильность (критерий Стьюдента) $\leq 2,57$;

Повторяемость (относительное стандартное отклонение RSD) $\leq 3\%$
 . [5,33].

Результаты валидации:

Методика является **специфичной** – основной пик четко отделен от пиков вспомогательных веществ (рис. 3.7).

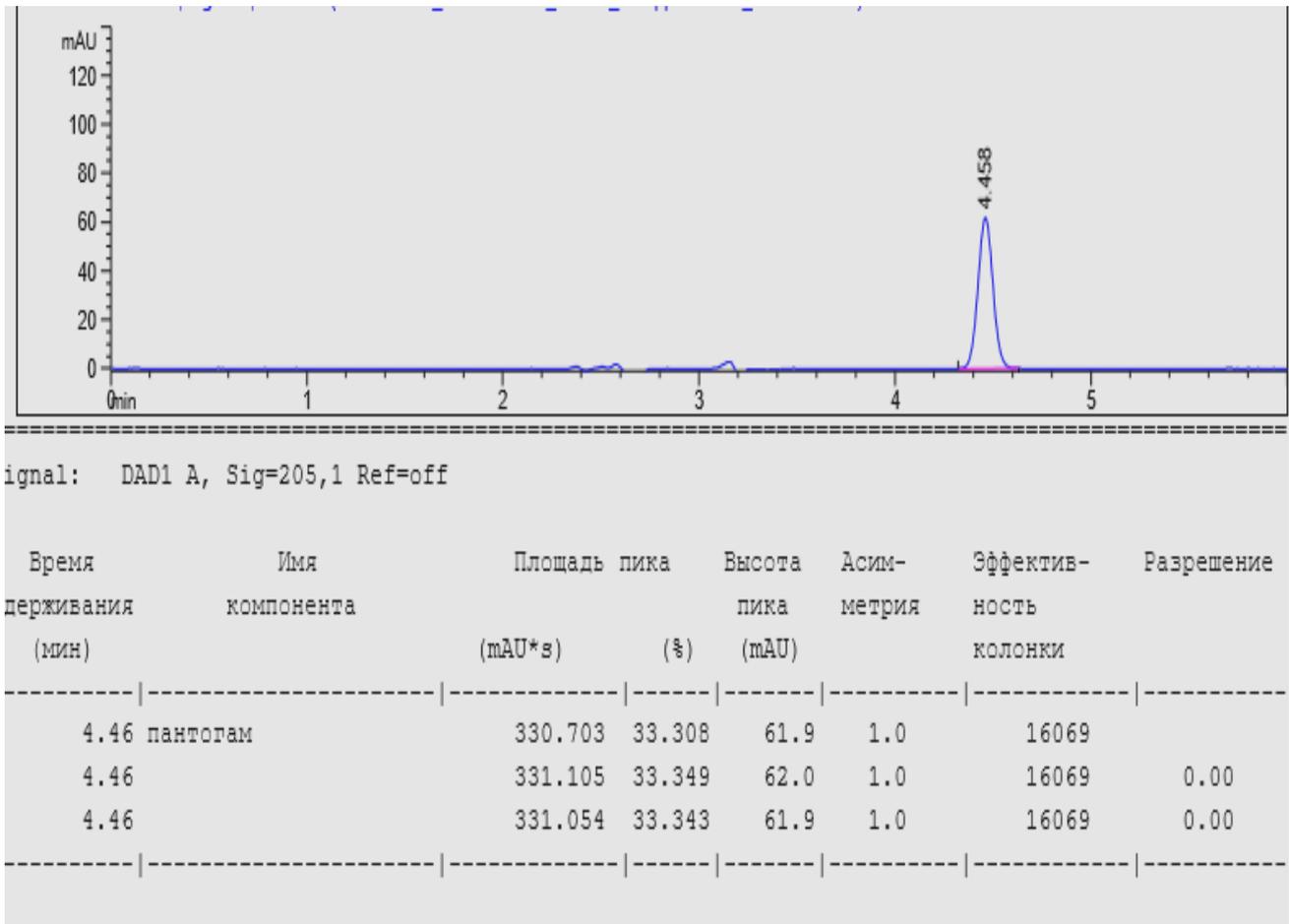


Рис. 3.7 Хроматограмма испытуемого образца.

Аналитическая область методики **соответствует требованиям по линейности** в интервале 50 – 150 %. (Таблица 3.4) Коэффициент линейной

корреляции, рассчитанный с помощью программы *Excel* $|r|=0,9998$. (Рис 3.8)

Таблица 3.4 – Соотношение площади основного пика и аналитической области методики.

| № п/п | Аналитическая область, % | Площадь основного пика |
|-------|--------------------------|------------------------|
| 1 | 50 | 167 |
| 2 | 70 | 232 |
| 3 | 100 | 334 |
| 4 | 120 | 398 |
| 5 | 150 | 495 |

Правильность и **Повторяемость** проанализированы путём приготовления 6 модельных смесей, количественное содержание Гопантевой кислоты в которых рассчитано по методике теста «Количественное определение» в сравнении с площадью раствора стандартного образца (PCO). (Рис. 3.9)

Результаты даны в Таблице 3.5

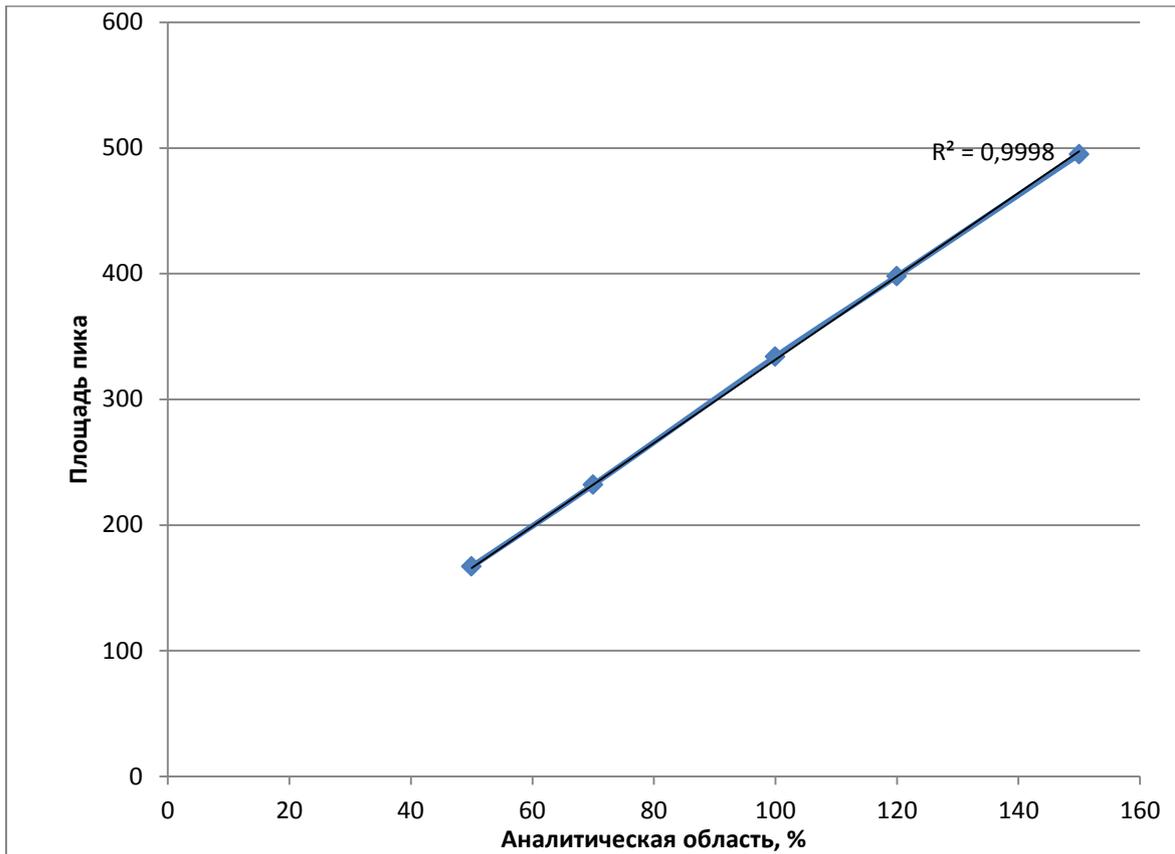


Рис. 3.8 Зависимость площади пика

Гопантеновой кислоты от концентрации в аналитической области.

Таблица 3.5 – Содержание и содержание относительно номинального основного действующего вещества в гранулированной лекарственной форме.

| № п/п | Навеска для приготовления модельной смеси, г | Площадь основного пика | Содержание, г | Содержание относительно номинального, % |
|-------|--|------------------------|---------------|---|
| 1 | 0,693 | 331 | 0,246 | 98,5 |
| 2 | 0,696 | 341 | 0,252 | 100,8 |
| 3 | 0,687 | 330 | 0,247 | 98,8 |
| 4 | 0,697 | 343 | 0,253 | 101,2 |
| 5 | 0,693 | 338 | 0,251 | 100,4 |
| 6 | 0,690 | 329 | 0,246 | 98,5 |

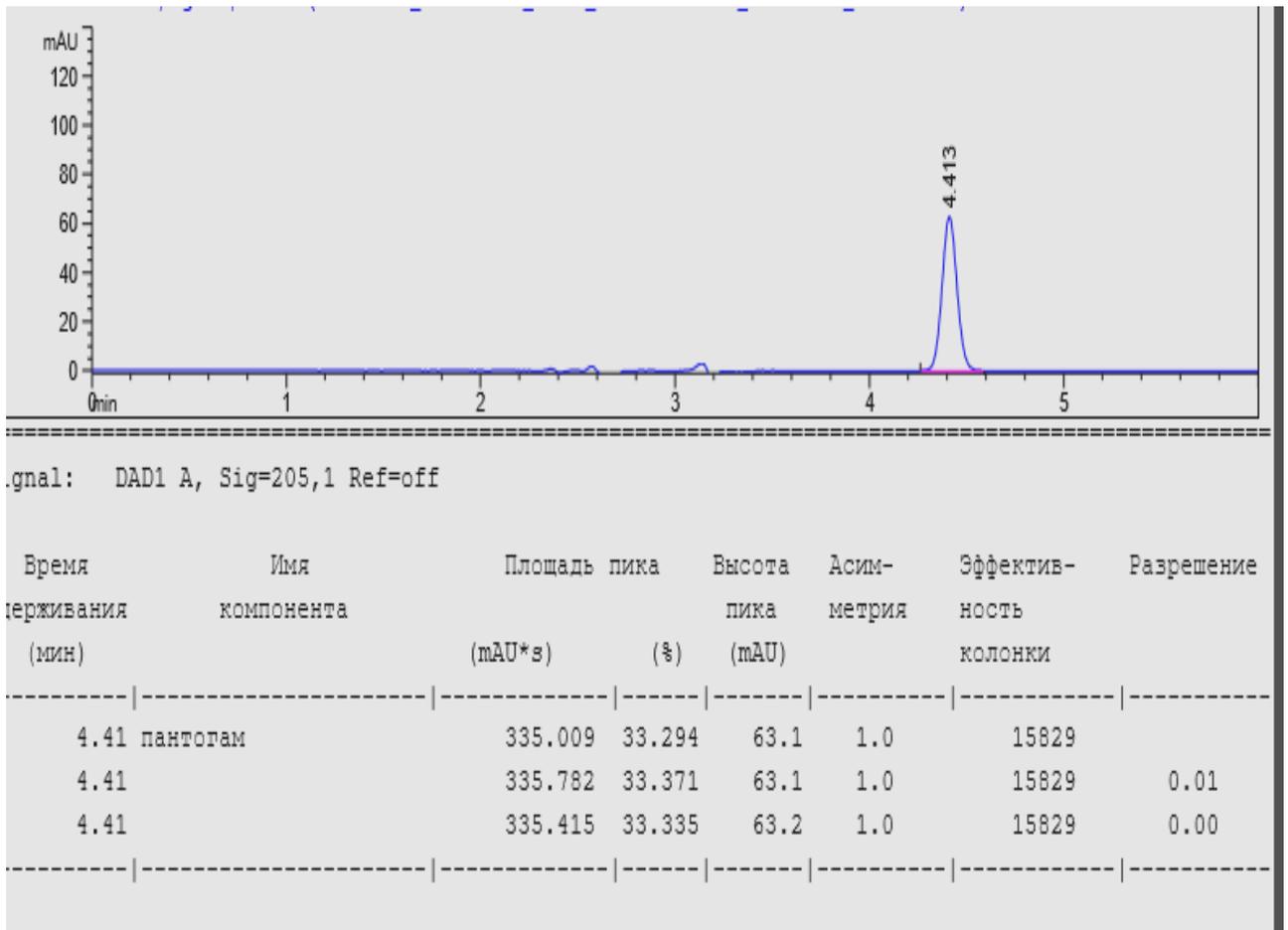


Рис. 3.9 Хроматограмма РСО гопантеновой кислоты.

RSD, %, вычисленное с помощью программы *Excel* - **1, 28 %**;

Критерий Стьюдента (*t* - критерий), вычисленный по формуле

$$t = \frac{\sqrt{N}|X_{cp} - X|}{S}$$

где X_{cp} – среднее значение содержания, X – номинальное значение, а S – стандартное отклонение, равен – **0,62**.

Методика отвечает всем критериям приемлемости количественной методики и является валидированной.

Результаты стандартизации 2-х модельных смесей даны в Таблице 3.6

Таблица 3.6 – Результаты стандартизации модельных смесей.

| Тест | Норматив | Состав № 1 | Состав № 2 |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Описание | Белые или белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки. | Белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки. | Белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки. |
| Размер гранул | от 0,2 до 3 мм | соотв. | соотв. |
| Потеря в массе при высушивании | не более 0,5 % | 0,11% | 0,33% |
| Распадаемость | не более 25 сек. | 21 сек. | 40 сек. – не соотв. |
| Однородность дозирования | 98,5 – 101,5 % от номинального значения | наименьшее значение 98,7 % наименьшее значение 100,6 % | наименьшее значение 98,3 % наименьшее значение 101,3 % - не соотв. |
| Количественное определение | 0,25 г ± 2 % | 0,249 г. | 0,251 г. |

Состав №1 соответствует требованиям нормативной документации.

Продолжили изучение Состава №1 с целью определения первоначального срока годности методом «ускоренного старения».

Установление первоначального срока годности.

Первоначальный срок годности лекарственного средства определяет производитель (разработчик) лекарственного средства при подготовке проекта нормативной документации

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного

выпуска производитель (разработчик) обязан продолжить работы по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности.

Для лекарственных препаратов не рекомендуется устанавливать сроки годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

После установления оптимальных требований к первичной и вторичной упаковке и условиям хранения производитель (разработчик) лекарственного средства экспериментально определяет сроки годности лекарственного средства, осуществляя его хранение в рекомендованной упаковке и в указанных условиях с целью обнаружения скрытых факторов, которые могут повлиять на устойчивость лекарственного средства при хранении.

Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», не должен превышать 3 лет для антибиотиков, полученных микробиологическим или полусинтетическим путем, и их лекарственных форм – 2 лет. Метод не применим для увеличения ранее установленного срока годности лекарственного средства свыше 3 лет.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения.

В данной ОФС приводятся рекомендации по изучению сроков годности лекарственных средств методом «ускоренного старения» с использованием измененного температурного режима.

При повышенных температурах, как правило, ускоряются протекающие в лекарственных средствах физико-химические процессы, приводящие со временем к нежелательным изменениям качества. Таким образом, при повышенной температуре промежутков времени, в течение

которого контролируемые показатели качества лекарственного средства сохраняются в допустимых пределах (экспериментальный срок годности), искусственно сокращается в сравнении со сроком годности при температуре хранения. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для установления срока годности.

По результатам, полученным в процессе «ускоренного старения» лекарственного средства, можно решить также обратную задачу, т.е. установить температуру хранения, обеспечивающую какой-либо заданный срок годности.

Срок годности (C) при температуре хранения (t_{xp}) связан с экспериментальным сроком годности (C_3) при повышенной температуре экспериментального хранения (t_3) следующей зависимостью:

$$C = K \cdot C_3,$$

$$K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}}.$$

где коэффициент соответствия

Температурный коэффициент скорости химической реакции (A) принят равным 2,5.

Примечания:

1. Приведенная зависимость основана на правиле Вант-Гоффа о 2-4-кратном росте скоростей химических реакций при увеличении температуры на 10°C.
2. В отдельных случаях возможно использование экспериментально определенных уточненных значений коэффициента A , а также

прогнозирования сроков годности на основании более строгих зависимостей, например уравнения Аррениуса.

В табл. 2.7 приведены значения коэффициентов соответствия K для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения при $A = 2,5$.

Таблица 3.7 – Значения коэффициентов соответствия (K) в зависимости от температурного интервала

| № | $(t_3 - t_{xp}), ^\circ\text{C}$ | K |
|---|----------------------------------|------|
| 1 | 10 | 2,5 |
| 2 | 15 | 4,0 |
| 3 | 20 | 6,3 |
| 4 | 25 | 9,9 |
| 5 | 30 | 15,6 |
| 6 | 35 | 24,7 |

Примечание. Условные обозначения: K – коэффициент соответствия; t_3 - температура экспериментального хранения; t_{xp} - температура обычного хранения [21].

Имитация срока годности 2 года при 60 °С будет составлять 30 дней.

Результаты установления первоначального срока годности даны в Таблице 3.8.

Изучение ускоренного старения производилось в климатической камере.

Таблица 3.8 – Результаты установления первоначального срока годности Состава №1.

| Тест | Норматив | Состав № 1 |
|---------------------------------------|--|--|
| <i>Описание</i> | Белые или белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки. | Белые с кремоватым оттенком цвета гранулы неправильной формы без оболочки. |
| <i>Размер гранул</i> | от 0,2 до 3 мм | соотв. |
| <i>Потеря в массе при высушивании</i> | не более 0,5 % | 0,09% |
| <i>Распадаемость</i> | не более 25 сек. | 23 сек. |
| <i>Однородность дозирования</i> | 98,5 – 101,5 % от номинального значения | наименьшее значение 98,5 % наименьшее значение 100,4 % |
| <i>Количественное определение</i> | 0,25 г ± 2 % | 0,247 г. |

Состав №1 соответствует требованиям нормативной документации в течение срока хранения – 2 года.

Выводы по главе:

В результате исследования был разработан состав для производства быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы состоящий из:

- 250 мг гопантеновой кислоты;
- 45 мг кросповидона;
- 278 мг силиката кальция;
- 14 мг аморфного кремнезёма;
- 104 мг микрокристаллической целлюлозы.

Была разработана технология производства быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы на основе гопантеновой кислоты методом сухого гранулирования.

Состав №1 прошёл процедуру стандартизации и проявил стабильные свойства при процедуре ускоренного изучения стабильности, имитирующей срок хранения 2 года при нормальных условиях.

Все методики контроля являлись фармакопейными или прошли процедуру валидации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая приведённые в работе данные, можно сделать заключение, что быстрорастворимая гранулированная лекарственная форма на основе гопантеновой кислоты будет востребована на рынке, так как ноотропные лекарственные препараты в такой форме занимают на рынке РФ менее 0,4 %.

В качестве АФИ для разработки была использована гопантеновая кислота, для которой была разработана технология фильтрации и перекристаллизации, с целью получения лекарственной субстанции повышенной чистоты.

Исходя из недостатков использования таблетированных препаратов, выбранная новая лекарственная форма Пантогама — очень перспективна. Такая лекарственная форма с улучшенными потребительскими свойствами позволяет обеспечить не только точность дозирования препарата, удобство применения, но и исключить из состава препарата консерванты, нарушающие сбалансированный состав и активность микрофлоры кишечника.

В ходе работы над выпускной квалификационной работой были разработаны два состава быстрорастворимой гранулированной лекарственной формы.

Один из составов полностью соответствует требованиям ГФ XIII к гранулированным лекарственным формам, а так же прошел испытание на установление первоначального срока годности 2 года методом ускоренного старения.

Так же была разработана технология производства гранулированной лекарственной формы методом сухого прессования, которая не требует технологического оборудования по формованию и прессованию, обладает высокой биодоступностью и распадаемостью, удобна в применении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, А.М. Клинические формы энцефалопатии. Дифференциальная диагностика [Электронный ресурс] /А.М. Абдрахманова // Психопедагогика в правоохранительных органах. - 2008. -№2.- С. 60-61
Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-formy-entsefalopatii-differentsialnaya-diagnostika>
2. Александровский, Ю.А. Лекарственные средства для лечения и коррекции психических нарушений [Текст] / Ю.А. Александровский // Новая аптека. - 2004.- №9 –С. 18-23
3. Анисимова, Е.А. Исследование процессов фильтрации [Электронный ресурс] / Е.А. Анисимова, Т.С. Истомина, Н.А. Рогозникова // Известия АлтГУ.- 2000. - №1. - С.86-87 Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-protseссов-filtratsii>
4. Аутлов, С. А. Микрокристаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) [Электронный ресурс] /С.А. Аутлов, Н. Г. Базарнова Н., Е.Ю. Кушнир // Химия растительного сырья. - 2013. - №3.- С.31-41
Режим доступа:<http://cyberleninka.ru/article/n/mikrokristallicheskaya-tsellulyloza-struktura-svoystva-i-oblasti-primeneniya-obzor>
5. Бабьяк ,А. В. Разработка и валидация методики определения верапамила гидрохлорида в фармацевтической композиции методом ВЭЖХ/ А.В. Бабаяк, Е. В. Компанцева // Дальневосточный медицинский журнал.- 2014. -№3.
Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-i-validatsiya-metodiki-opredeleniya-verapamila-gidrohlorida-v-farmatsevticheskoy-kompozitsii-metodom-vezhh>

6. Блашов, А.И. Формирование устойчивого механизма развития фармацевтической отрасли. [Электронный ресурс] : автореферат к дисс. на соискание ученой степени доктора экономических наук 08.00.05/ А.И. Балашов– С-Пб.- 2012 . - 38 с.
Режим доступа:
<https://www.hse.ru/data/2012/08/22/1256802939/d10balashovai.pdf>
7. Быстро расщепляющаяся фармацевтическая лекарственная форма [Электронный ресурс] : пат. 2201216 Рос. Федерация: А61К9/20; А61К9/16; А61Р43/00 / С. Котхари, Д. Дезаи; заявитель и патентообладатель "Бристол-маерс сквибб компани". - № 2000123156/14; заявл. 07.09.2000; опубл. 27.03.2013.
Режим доступа:
http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_6/medicine_285.shtml
8. Гамаюнова,Т. Ю. Пантогам в лечении когнитивных расстройств у детей[Электронный ресурс] /Т.Ю. Гамаюнова, В.А. Куташов // Молодой ученый. 2015 - №22. - С.244-246.
Режим доступа: <http://www.moluch.ru/archive/102/23298/>
9. Джуга, Н.П., Влияние гопантеновой кислоты и глицина на эффективность галоперидола при терапии пациентов с параноидальной шизофренией [Электронный ресурс] /Н.П. Джуга, В.Л. Козловский, М.Ю. -//Психиатрия и психофармакотерапия. - 2012 - том 14, вып. 2. - С.20-26
Режим доступа: <http://www.pantogam.ru/ftpgetfile.php?id=76>
10. Исследование влияния церебролизина на психические процессы у детей-инвалидов с умственной отсталостью [Электронный ресурс] /А.А. Козлов, Д.В. Огарь, Г.П. Киндас [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. -

2006 - том 16, вып.1.- С.64-69 Режим доступа:
<http://cyberleninka.ru/article/n/issledovanie-vliyaniya-tserebrovizina-na-psiicheskie-protsessy-u-detey-invalidov-s-umstvennoy-otstalostyu>

11. Киссин, М.Я. Клиническая эпилептология. [Текст]/М.Я. Киссин.- Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- 256 с.
12. Когнитивные нарушения у детей с церебральным параличом (структура, диагностика, лечение) [Электронный ресурс] / С.А. Немкова, О.И. Маслова, Г.А. Каркашадзе [и др.] // Педиатрическая Фармакологии.-2012.- №3, том 9. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-u-detey-s-tserebralnym-paralichom-struktura-diagnostika-lechenie>
13. Лашков, В. А., Кондрашева С. Г. Обзор направлений использования эффекта, возникающего при понижении давления парогазовой среды. [Электронный ресурс] / В. А. Лашков, С. Г Кондрашева // Вестник Казанского технологического университета.- 2011.- №16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-napravleniy-ispolzovaniya-effekta-voznikayuschego-pri-ponizhenii-davleniya-parogazovoy-sredy>
14. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1.[Электронный ресурс] /М.В. Леонова // Лечебное дело.- 2009. - №2.- С.21-31 Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/novye-lekarstvennye-formy-i-sistemy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-osobennosti-peroralnyh-lekarstvennyh-form-chast-1#ixzz4VuEjebqJ>
15. Макаров, И.В. Умственная отсталость у детей и подростков. Клинические рекомендации(протокол лечения) [Электронный ресурс]/ И.В. Макаров; ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,

Российское общество психиатров, секция детской психиатрии. -С.-Пб, 2015
- 30 с. Режим доступа:

http://admnao.ru/media/uploads/userfiles/2015/11/11/ДЕТИ_УО.pdf

16. Малышев, В.М. Разделение и глубокая очистка веществ кристаллизационными методами. [Электронный ресурс] : автореферат к дисс. на соискание ученой степени доктора химических наук 02.00.04 / В.М. Малышев - Нижний Новгород. - 2012. Режим доступа: <http://disus.ru/r-himiya/338029-1-razdelenie-glubokaya-ochistka-veschestv-kristallizacionnimi-metodami.php>
17. Методика количественного определения Пантогама в гранулах [Электронный ресурс] / Н.С. Назаренко [и др.] //Вестник Воронежского Государственного Университета, Серия: "Химия. Биология. Фармация." - 2007.- № 1. - С.156-159 Режим доступа: http://www.vestnik.vsu.ru/program/view/view.asp?sec=chembio&year=2007&num=01&f_name=2007-01-31
18. Нарушения высших психических функций у взрослых больных эпилепсией, роль антиэпилептической терапии [Электронный ресурс] /К.В. Воронкова , О. А. Пылаева , И. А. Бучнева , Т. М. Ахмедов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2012.- №1. - С.88-91. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-vysshih-psihicheskikh-funktsiy-u-vzroslyh-bolnyh-epilepsiey-rol-antiepilepticheskoy-terapii>
19. Опыт применения гопантеновой кислоты в сиропе у детей больных эпилепсией с когнитивными нарушениями и синдромом дефицита внимания и гиперактивности [Электронный ресурс] / В.И. Гузева [и др.] // Вопросы современной педиатрии.- 2007- том 1, вып.6 - С.101-104.

Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a030505.htm>

20. Опыт применения ноотропов при пограничных психических расстройствах у детей [Электронный ресурс] / Н.К. Сухотина [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия.-2004.- №6, том 06. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/psycho/04_06/298.shtml
21. Основные показатели деятельности лечебно–профилактических учреждений и состояния здоровья населения Белгородской области за 2013 год [Электронный ресурс] / С.Б. Беседина [и др.]; ОГКУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».- Белгород, 2014 - 196 с. Режим доступа: <http://miac.belzdrav.ru/upload/%D0%94%D0%BE%D0%BA%D1%83%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D1%8B/%D0%A1%D0%B1%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%202013.pdf>
22. Петрова, Е.В. Рынок ноотропов и нейропротекторов в России [Текст] / Е.В.Петрова // Ремедиум. -2008.- №10. – С.28-29
23. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Государственная фармакопея, XIII издание [Электронный ресурс] : утверждена приказом МЗ РФ от 29 окт. 2015 № 771 // Федеральная электронная медицинская библиотека МЗ РФ. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
24. Саютина, С.Б. Дифференцированная ноотропная терапия при болезни Паркинсона и коморбидной хронической церебральной ишемии. [Электронный ресурс] / С.Б. Саютина, Н.Ю. Рожкова // Сибирский медицинский журнал.-2014.- том 129, вып. 6. - С.87-90 Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/differentsirovannaya-nootropnaya-terapiya-pri-bolezni-parkinsona-i-komorbidnoy-hronicheskoy-tserebralnoy-ishemii>
25. Сухотина, Н.К. Пантогам как средство лечения пограничных нервно-психических расстройств [Электронный ресурс] / Н.К. Сухотина // Медлайн

экспресс.- 2006.- №4(187). — С.44-45 Режим доступа:
<http://medi.ru/doc/a030509.htm>

26. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ [Электронный ресурс] / К.В. Алексеев [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - №4. Режим доступа:
<http://cyberleninka.ru/article/n/tehnologiya-povysheniya-biologicheskoy-i-farmatsevticheskoy-dostupnosti-lekarstvennyh-veschestv>
27. Титова, Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию [Электронный ресурс] /Н.В. Титова //Русский медицинский журнал.- 2007. - №24.- С.1846
Режим доступа:
http://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sovremenny_vzglyad_na_nootropnyu_terapiyu/
28. Фармакопейная статья предприятия ООО «ПИК-ФАРМА». Пантогам, субстанция-порошок. [Текст] Номер регистрационного удостоверения Р N 003410/01 от 08.09.2009
29. Фармацевтическая композиция, включающая холина альфосцерат и гопантеновую кислоту (или ее соль), для лечения недостаточности кровообращения мозга и эректильной дисфункции. [Электронный ресурс] : пат. 2391095 Рос. Федерация: А61Р25/28; А61Р15/10; А61К31/197; А61К31/205; А61К31/14 / В.В. Сокирка, Е.И. Ивашенко, К.В.Буянов, А.В.Сульдин; заявитель и патентообладатель ЗАО "Берёзовский фармацевтический завод".- № 2009103825/15; заявл. 05.02.2009; опубл. 10.06.2010, Бюл. № 16. – 20 с. Режим доступа:
<http://www.freepatent.ru/images/patents/71/2391095/patent-2391095.pdf>
30. Хаджиева, З. Д. Изучение возможности медицинского применения фитокомплексов крапивы и солодки в форме гранул [Электронный ресурс] /З.Д. Хаджиева, Л.П. Лежнева, З.Б. Тигиева // Научные ведомости

БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. - 2010. - №16 (87). Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vozmozhnosti-meditsinskogo-primeneniya-fitokompleksov-krapivy-i-solodki-v-forme-granul>

31. Хаджиева, З. Д. Технологические аспекты использования вспомогательных веществ в производстве лекарственных препаратов [Электронный ресурс] /З.Д. Хаджиева, А.В. Кузнецов, Д. В. Бирюкова // Фундаментальные исследования.- 2012. - №5 - С.436-440. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/tehnologicheskie-aspekty-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-veschestv-v-proizvodstve-lekarstvennyh-preparatov#ixzz4VuGFwuqJ>
32. Хананов, Э. А. Пролонгированные лекарственные формы как способ снижения негативных воздействий на человеческий организм [Электронный ресурс] / Э.А. Хананов, П. Г. Мизина, А.А. Симакина // Известия Самарского научного центра РАН. - 2009. - №1-6. - С.1321-1323
Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/prolongirovannye-lekarstvennye-formy-kak-sposob-snizheniya-negativnyh-vozdeystviy-na-chelovecheskiy-organizm>
33. Эпштейн, Н.А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) [Текст] /Н.А. Эпштейн// Химико-фармацевтический журнал – 2004. – Т. 38 – С.156-164
34. Эффективность применения препарата ПАНТОГАМ сироп 10% (гопантенная кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей [Электронный ресурс] / О.И. Маслова, В.М. Студеникин, С.В. Балканская [и др.] // Вопросы современной педиатрии.- 2004.- том 3, вып. 4. - С.52-57
Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-preparata-pantogam-sirop-10-gopantenovaya-kislota-v-korreksii-kognitivnyh-rasstroystv-u-detey>

35. Юрьева, Л. Н. Этиология и патогенез шизофрении: лекция [Электронный ресурс] / Л.Н. Юрьева // Вестник психиатрии и психологии Чувашии.- 2010.-№6. - С.139-153

Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/etiologiya-i-patogenez-shizofrenii-lektsiya>

36. Vidal - справочник лекарственных средств [Электронный ресурс] / версия от 04.2016. Режим доступа: <http://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/02.14.01>

Приложение 1



ПИК-ФАРМА ХИМ

УТВЕРЖДАЮ:
Генеральный директор
ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ»
Е.В. Щербинина

Щерб
 «20» января 2017 г.

Акт технологической апробации

Мы, нижеподписавшиеся, генеральный директор ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ» (г. Белгород) Щербинина Е.В. и главный инженер ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ» Зозулев Е.К. удостоверяем, что провели на базе ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ» опытную проверку способа оптимизации стадии кристаллизации, входящую в технологию получения субстанции пантогам, разработанной совместно с ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (к.фарм.н., профессор, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии Бондарев А.В., магистрант кафедры фармацевтической технологии Великодная А.В.).

Проведенные работы показали перспективность использованного способа оптимизации данной стадии и его воспроизводимость в промышленных условиях.

Генеральный директор

Главный инженер

Щерб

Зозул

Е.В. Щербинина

Е.К. Зозулев

ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ», ИНН 3123211663, КПП 312301001, ОГРН 1103123004412
 308017, г. Белгород, ул. Рабочая, д. 14; www.pikfarma.ru
 Тел./факс: (4722) 21-14-08, E-mail: pikfarma@pikfarma.ru