

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

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ КОМПОЗИТНЫХ
ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ НА ОСНОВЕ
ОЧИЩЕННОЙ СУБСТАНЦИИ ТАУРИН**

Выпускная квалификационная работа обучающегося по
направлению подготовки

18.04.01 Химическая технология

очно-заочной формы обучения, группы 03031581

Ягуповой Тамары Александровны

Научный руководитель

Зав. Кафедрой фармацевтической
технологии медицинского института
д. фарм. н., профессор

Жилякова Е.Т.

Рецензент

Главный технолог
ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ

Шацкая С.И.

Белгород 2018

Оглавление

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)..... | |
| | 8 |
| 1.1 Патогенез катаракты..... | 8 |
| 1.2 Типы катаракты..... | 10 |
| 1.3 Статистика заболеваний глаз..... | 11 |
| 1.4 Способы лечения катаракты..... | 15 |
| 1.5 Анализ фармацевтического рынка РФ по офтальмологическим лекарственным препаратам..... | 17 |
| 1.6 Обзор упаковочных материалов для офтальмологических лекарственных форм..... | 24 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | |
| | 28 |
| 2.1 Материалы исследования..... | 28 |
| 2.1.1 Действующие вещества и их свойства..... | 28 |
| 2.1.2 Вспомогательные вещества и их характеристика..... | 34 |
| 2.2 Методы исследования..... | 40 |
| ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ С ТАУРИНОМ И ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В..... | |
| | 44 |
| 3.1 Описание технологического процесса получения высокоочищенного таурина..... | 44 |
| 3.2 Разработка составов и технологии модельных смесей глазных капель на основе высокоочищенной субстанции таурин с витаминами группы В..... | 59 |
| 3.2.1 Приготовление модельной смеси глазных капель с рибофлавином (витамином В ₂)..... | 60 |
| 3.2.2 Приготовление модельной смеси глазных капель с пиридоксином | |

| | |
|--|----|
| гидрохлорида (витамином В ₆)..... | 60 |
| 3.2.3 Приготовление модельной смеси глазных капель с цианокобаламином (витамином В ₁₂)..... | 61 |
| 3.3 Изучение стабильности модельных смесей глазных капель..... | 69 |
| 3.4 Сводные результаты норм качества по итогам изучения стабильности глазных капель с таурином и цианокобаламином.. | 81 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 83 |
| Список используемой литературы..... | 86 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 93 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: Наиболее частой причиной излечимой слепоты в мире является катаракта, удельный вес которой, по данным ВОЗ, составляет 47% от общего числа глазной заболеваемости. И, поэтому, в силу своей большой распространенности, катаракта рассматривается не только как одна из актуальных проблем офтальмологии, но и как важнейшая мировая медико-социальная проблема (Полапина А.А., 2016).

Учитывая современный потенциал научных и практических исследований, проводимых в настоящее время, разработка и освоение офтальмологических композитных лекарственных форм пролонгированного действия, изготовленные из фармацевтических субстанций с высокой степенью чистоты для лечения и профилактики катаракты, является в настоящее время актуальными направлениями в технологии современной фармацевтической промышленности.

Наибольшая доля офтальмологических препаратов, используемых для лечения различных заболеваний органа зрения на мировом рынке, в т.ч. и в РФ, приходится на такую лекарственную форму, как глазные капли. Сейчас в производстве глазных капель используется до 80% активных фармацевтических субстанций импортного производства (Вендекер М.А., 2016). В последние годы развитие фармацевтической промышленности нашей страны идет довольно интенсивно, но в этом развитии доминируют в основном производители готовых лекарственных форм. Производств активных фармацевтических субстанций, особенно тех, которые проводят химический синтез в соответствии с требованиями GMP в России очень мало.

Для такой группы лекарственных средств, как офтальмологические препараты, активные фармацевтические субстанции должны иметь высокую степени чистоты (как химическую, так и биологическую), чтобы готовая

лекарственная форма, изготовленная из такой субстанции, была эффективной и безопасной для пациента. Поэтому проблемы синтеза высокоочищенных активных субстанций на сегодняшний день остаются актуальными и требуют поиска новых, более совершенных технологий производств этой категории лекарственных средств.

Современные подходы к лечению и профилактике глазных заболеваний предполагают сочетание нескольких лекарственных веществ в одной лекарственной форме с целью оптимизации терапии многофакторных патологий, к которым относятся катаракта, дистрофия сетчатки, глаукома и травматические заболевания глаз, а так же возможной синергичности фармакологического эффекта.

В связи с падением доходов населения продолжается тренд на вытеснение дорогих офтальмологических метаболитических препаратов доступными аналогами с таурином. В настоящее время среди направлений научных исследований в области разработок офтальмологических лекарственных средств, особенно актуальны те, которые связаны с поиском соединений, относящихся к классу свободных аминокислот.

На сегодняшний день в фармакотерапии офтальмологических заболеваний наиболее широко используются глазные капли на основе таурина в виде 4% раствора. Данный препарат является монопродуктом, и его применение в качестве антикатарального средства имеет ряд недостатков, среди которых отсутствие репаративного действия и механическое раздражение слизистой оболочки глаз, что вызвано частыми инсталляциями в процессе лечения.

Применение в композиции глазных капель витаминов группы В, таких как В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂(цианокобаламин) совместно с таурином позволит увеличить длительность его действия при одной инсталляции и сохранить ткани глаза без повреждений.

Разработка состава глазных капель, имеющих в своем составе кроме таурина, лекарственные вещества, являющиеся пролонгаторами, позволит увеличить длительность терапевтического эффекта. Поэтому исследования офтальмологического композитного лекарственного препарата в форме глазных капель таурина с витаминами группы В пролонгированного действия является актуальной проблемой для фармацевтической технологии.

Цель и задачи исследования. Целью настоящего исследования является разработка состава и технологии композитных пролонгированных глазных капель на основе очищенной субстанции таурин.

Цель работы достигалась путем решения следующих задач исследования:

1. Провести литературный и патентный поиск причин развития и распространения катаракты. Провести анализ фармацевтического рынка России антикатарактальных лекарственных средств.
2. Разработать технологию доочистки таурина импортного производства с целью получения субстанции фармакопейного достоинства.
3. Разработать состав и технологию композитных пролонгированных глазных капель с таурином, витаминами группы В (В₂, В₆, В₁₂) и пролонгаторами - загустителями.
4. Изучить сроки годности и разработать нормы качества для композитных пролонгированных глазных капель.

Научная новизна исследования.

Впервые разработан состав и технология композитных глазных капель на основе высокоочищенной субстанции таурин с в витаминами группы В – цианокобаламином (витамином В₁₂), пиридоксином гидрохлорида (витамином В₆) и пролонгаторами группы полиэтиленгликолей.

Практическая значимость исследования.

Разработанная технология доочистки таурина (JP8 SCAA029 – ТАА) до фармакопейной квалификации 99,8% внедрена на производстве группой компаний ООО «ПИК-ФАРМА», акт внедрения технологии от 12.01.2017г.

Разработана технологическая схема производства композитных пролонгированных глазных капель с таурином и цианокобаламином, которая будет способствовать перспективному росту компании ООО «ПИК-ФАРМА» и позволит стать более конкурентно способной на фармацевтическом рынке, позиционирующей себя, как производителя качественных лекарственных средств, располагающих возможностями полного цикла по выпуску лекарственных препаратов.

Структура диссертации: Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения и приложений, изложена на 95 страницах машинописного текста компьютерного набора, содержит 15 таблиц и 17 рисунков. В список литературы включено 50 библиографических источников, включая 4 иностранных.

ГЛАВА 1. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Патогенез катаракты.

Катаракта (cataracta; греч. katarrhaktēs водопад) — заболевание глаз, характеризующееся помутнением хрусталика. Различают первичные (врожденные и приобретенные) и вторичные катаракты.

Самый распространённый признак заболевания — снижение остроты зрения. Но подобный симптом проявляется не всегда: при начальной стадии катаракты зрение может оставаться высоким. Это зависит от того, где произошло помутнение хрусталика, — на периферии или в центре. К веществам, вызывающим развитие катаракт, относят хиноидные соединения, нарушающие метаболизм аминокислоты триптофана. В результате этих изменений образуются патологические макромолекулярные соединения в хрусталике, нарушается баланс транспортировки питательных и отработанных веществ через мембраны клеток и капсулы хрусталика, что приводит к помутнению линзы.

Катаракта является одним из самых распространенных глазных заболеваний. Наиболее часто она возникает у пожилых людей (возрастная катаракта). По данным статистики, в 70-80 лет катаракта встречается у 260 из 1000 мужчин и у 460 из 1000 женщин. После 80 лет катарактой страдает практически 100% населения [6].

Например, мировая статистика утверждает, что катаракта несет ответственность как минимум за половину случаев слепоты в мире [24].

Среди врожденных заболеваний глаз катаракта также занимает одну из лидирующих позиций. Врожденная катаракта встречается у 1 из 10000 новорожденных. Болезнь может передаваться ребенку по наследству от родителей или развиваться в результате инфекционных или воспалительных

заболеваний беременной женщины, а также, если она злоупотребляла стероидными гормонами, алкоголем и наркотиками [15].

Как и другие органы, ткани глаза в процессе старения претерпевают характерные изменения: деформируется и теряет свою прозрачность хрусталик, нарушается аккомодация, развиваются дистрофические изменения в сетчатке, ухудшается питание зрительного нерва. Эти и другие изменения оказывают существенное влияние на остроту зрения. Наиболее часто встречающаяся катаракта у старшей возрастной группы пациентов диктует поиск новых подходов к лечению и профилактике данного заболевания [37].

Для России цифра пациентов с катарактой может превышать 10 млн. человек, половина из которых не ощущает заметного снижения зрения и не обращается за врачебной помощью. Вторая половина пациентов имеют диагноз «катаракта». Соотношение в использовании глазных капель или хирургического вмешательства при лечении катаракты в России выглядит следующим образом: 4,5 миллиона пациентов из 5 используют глазные капли, и только 0,5 миллиона пациентов прибегают к операции.

Катаракта в нашей стране находится на первом месте среди заболеваний, ведущих к слепоте в пожилом и старческом возрасте (58%) и на третьем месте среди заболеваний, приводящих к инвалидности по зрению (12%). При этом в России в 2011 году было проведено всего около 380 000 операций [19].

Причин приобретенной катаракты великое множество: генетическая предрасположенность, интоксикации (лекарственные и инфекционные), нарушение обмена веществ (например, при сахарном диабете, заболеваниях почек или щитовидной железы), авитаминозы, воздействие ионизирующего излучения и электромагнитных волн, травмы, плохая экология и просто пожилой возраст. Среди приобретенных выделяют осложненные катаракты, развивающиеся в результате тех или иных заболеваний глаз, например при

близорукости, увеите [6].

Факторами риска приобретенной катаракты являются: женский пол, темный цвет глаз, ожирение, курение, алкоголизм и черная кожа. Около 45% слепых в мире потеряли зрение вследствие этого заболевания [26].

1.2. Типы катаракты

Катаракта настигает в основном людей в пожилом возрасте, но может возникнуть и в молодости. Различают несколько видов этого заболевания – травматическую, врождённую, осложненную, лучевую катаракту.

Врожденные катаракты могут быть наследственными (доминантный тип наследования) или возникать во внутриутробном периоде в результате воздействия на плод различных инфекционных (например, вируса краснухи) или токсических факторов.

Наиболее распространенная приобретенная катаракта — старческая катаракта, механизм развития которой окончательно не выяснен. Предполагают, что при старческой катаракты имеют значение нарушение тканевого дыхания и окислительных процессов, а также обеднение тканей витаминами С, В₂, цистеином. На всякое воздействие извне хрусталик отвечает помутнением. Оптические свойства хрусталика зависят не только от его строения, но в значительной степени от состава и физикохимических свойств белков. Основную роль в окислительно-восстановительных процессах белков играет цистеин (входит в состав сульфгидрильных групп), который при окислении превращается в нерастворимый цистин. Нерастворимые белки не содержат цистеина. Наличие цитохромной системы указывает на то, что имеет место и кислородное дыхание [46].

Вторичная катаракта как осложнение хирургии различных видов катаракт встречается с частотой от 4,5 до 87% в различные сроки послеоперационного наблюдения. К ней относят изменения, возникающие в глазу в результате неполного рассасывания хрусталиковых масс при его

механическом повреждении или после операции экстракции хрусталика в случае неполного удаления катарактальных масс либо капсулы хрусталика.

Существование двух вариантов течения катаракты — стационарной и прогрессирующей (развивающейся) – подтверждается клиническими наблюдениями. В отдельных случаях катаракта рассасывается до полного исчезновения. Подобные наблюдения свидетельствуют о возможности терапии катаракт без хирургического вмешательства и побуждают офтальмологов и фармакологов к дальнейшим исследованиям [6, 14, 45].

1.3. Статистика заболеваний глаз

Согласно официальным данным российской федеральной службы государственной статистики о состоянии здоровья населения, численность глазных заболеваний населения в последние годы выглядит следующим образом [43].

Таблица 1.1

Заболеваемость органов зрения среди общего числа населения РФ

| Зарегистрировано заболеваний у пациентов - всего | | | В т.ч. с диагнозом, установленным впервые | | |
|--|---------|----------|---|---------|---------|
| <i>Всего, тыс. человек</i> | | | | | |
| 2010 г. | 2013 г. | 2014 г. | 2010 г. | 2013 г. | 2014 г. |
| 15803,1 | 15939,5 | 16142,9 | 4715,3 | 5023,4 | 5067,0 |
| <i>На 100 000 человек населения</i> | | | | | |
| 11 062,7 | 11107,1 | 111049,9 | 3300,9 | 3500,5 | 3468,4 |

Таблица 1.2

Заболеваемость органов зрения среди детей в возрасте от 0 до 14 лет

| | | | | | |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| 2005 г. | 2010 г. | 2011 г. | 2012 г. | 2013 г. | 2014 г. |
| <i>На 100 000 детей в возрасте 0-14 лет</i> | | | | | |
| 5577,3 | 5809,5 | 5872,8 | 6122,8 | 6029,6 | 6000,1 |

Как видно из таблиц 1.1 и 1.2, офтальмологические заболевания среди населения нашей страны за последние годы имеют уверенную тенденцию

роста. Неутешительная статистика глазных заболеваний наблюдается и среди детей младшего и школьного возраста.

Если рассматривать все случаи глазных заболеваний среди населения, то наибольшее количество приходится на возрастную группу старшего трудоспособного возраста, что в целом соответствует тенденции мировой статистике к росту числа глазной патологии, связанной с возрастом

По данным представленным на рисунке 1.1 из доклада Нероева В.В. на VIII Российском общенациональном офтальмологическом форуме 2015г. четко прослеживается тенденция увеличения болезней глаз среди населения возрастных категорий [38].

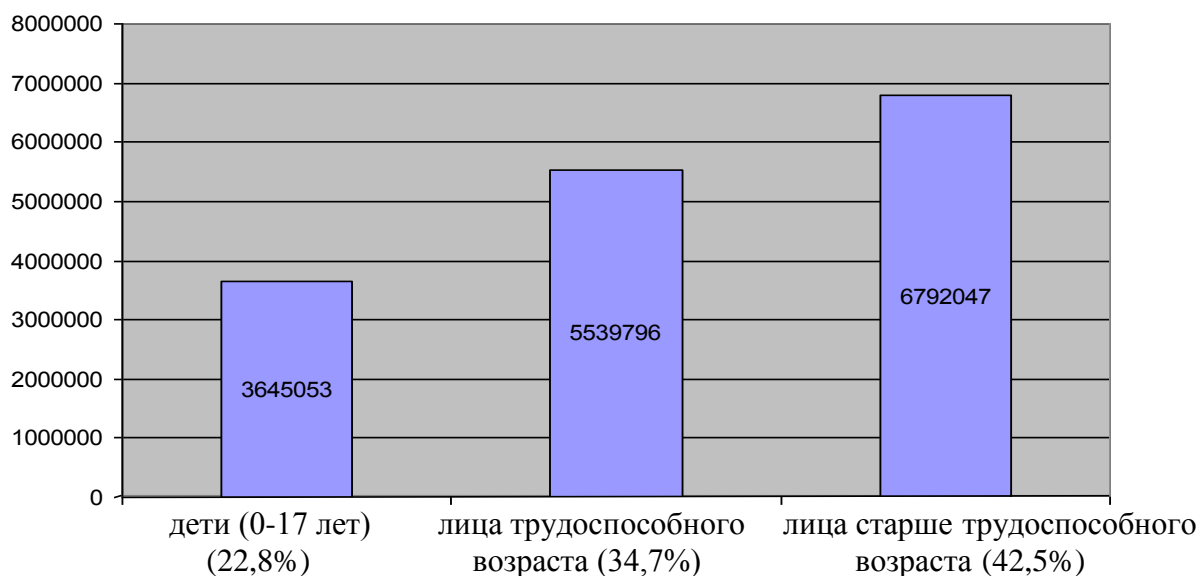


Рис. 1.1 Болезни глаза и его придаточного аппарата среди возрастных категорий населения РФ (абсолютное число)

Согласно данным, представленным на рисунке 1.1, процентное соотношение заболеваний органов зрения среди возрастных групп населения в 2014 году распределяется следующим образом:

- дети в возрасте до 17 лет – 22,8 %;
- лица трудоспособного возраста – 37,7 %;
- лица старше трудоспособного возраста – 42,5%

В целом, за период 2014 года в Российской Федерации зарегистрировано 15 976 896 случаев офтальмологических заболеваний или 11 108,8 случаев на 100 тыс. совокупного населения, т.е. в течение года заболеваниям органов зрения подвержен каждый 9-й житель нашей страны. А среди населения старше трудоспособного возраста заболеваниями органов зрения различной патологии страдает каждый 5-й человек, учитывая статистические данные – 6 792 047 человек среди общего числа данной группы населения или 20 101,6 случаев на 100 тыс. соответствующего населения. Общая картина по глазным заболеваниям самой старшей возрастной группы населения представлена на рисунке 1.2.

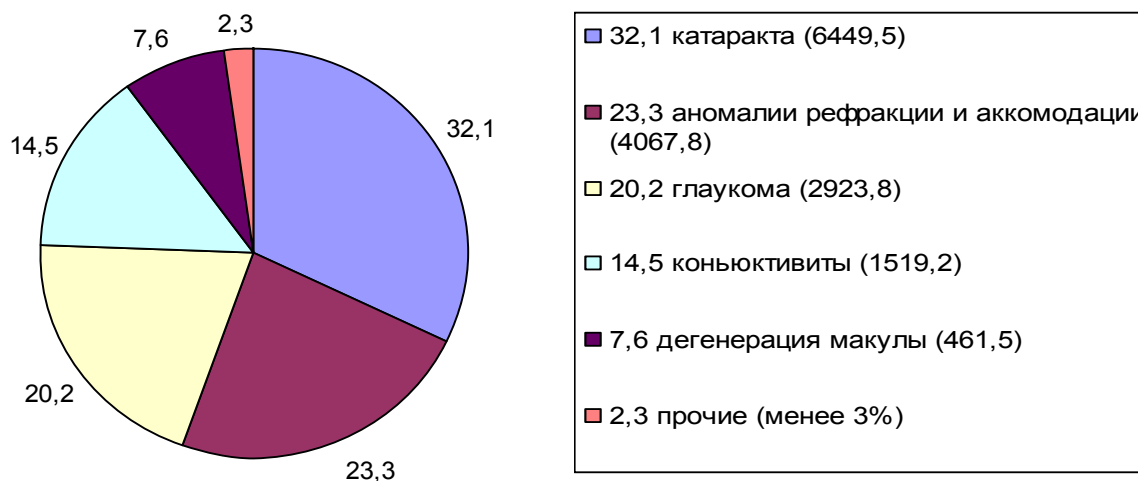


Рис. 1.2 Болезни глаза и придаточного аппарата среди населения РФ старше трудоспособного возраста.

Из данной диаграммы видно, что среди известных глазных заболеваний у пожилых людей катаракта является самой распространенной.

Кроме того, следует отметить, что среди заболеваний глазных органов все более распространенными становятся такие заболевания как миопия, катаракта и другие патологии, которые еще до недавнего времени считались «возрастными» болезнями, а в настоящее время заметно «помолодели». В процентном соотношении распространенность глазных заболеваний среди всего населения представлена на рисунке 1.3.

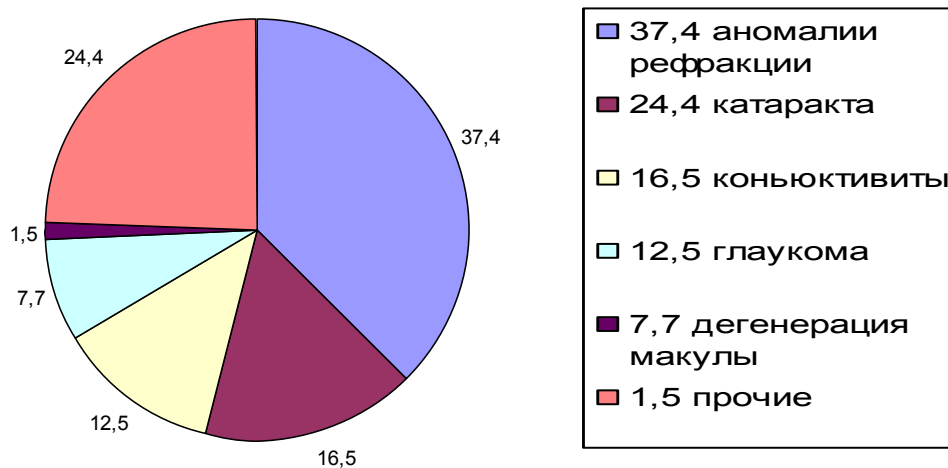


Рис. 1.3 Болезни глаза и придаточного аппарата среди всего населения РФ

Из представленных на рисунках 1.2 и 1.3 данных следует, что в последние годы катаракта занимает 1-е и 2-е места в структуре болезней глаз среди разных возрастных групп населения нашей страны [38].

Подобная ситуация вызвана стремительным развитием нашего общества в информационном пространстве, но это процесс неизбежный, и в современном мире человек все более погружается в окружающую его среду научно-технического прогресса, при этом проблема сохранения зрения очень важна в любом возрасте.

Таким образом, проблема лечения катаракты является актуальной и требует всестороннего изучения, как со стороны медикаментозного лечения, так и хирургического лечения катаракты.

Поэтому создание новых офтальмологических лекарственных форм, обладающих рядом преимуществ и призванных помочь сохранить населению органы зрения в здоровом состоянии, а также, предотвратить или отсрочить кардинальные меры по уже случившимся фактам заболеваний, является актуальной задачей для современной фармацевтической технологии.

1.4 Способы лечения катаракты

Катаракта – прогрессирующая болезнь и запускать её нельзя. Чем раньше человек начнёт лечение, тем меньше осложнений принесёт болезнь глазу. Главная задача при лечебной терапии – замедлить её распространение. Современная офтальмология проводит лечение катаракты хирургическим путем, но этот метод является консервативным. После операции назначают глазные капли. Такой метод лечения имеет существенные недостатки: длительное применение капель может негативно сказаться на здоровье глаз.

Лечение катаракты медикаментозным путем направлено на усиление кровообращения в тканях глазного органа, улучшение обменных процессов, влияющих на прозрачность хрусталика, а также на насыщение глаза витаминами и другими недостающими веществами. На ранних стадиях заболевания медикаментозное лечение в некоторых случаях позволяет полностью излечить катаракту, а в случае неизбежности хирургического вмешательства использование офтальмологических антикатаральных лекарственных препаратов дает возможность продлить безоперационный период, что важно для пациента.

Глазные капли – это раствор лекарственных веществ, предназначенный для введения в конъюнктивальный мешок глаза. Как правило, пациенты справляются с закапыванием капель в глаз самостоятельно [15].

Требования, предъявляемые к глазным каплям очень жесткие, они регламентируются требованиями Государственной Фармакопеи 13-го издания [33].

При выборе терапии необходимо установить характер процессов, происходящих в хрусталике (воспалительные, дегенеративные, нарушение фильтрации и т.д.), после чего определить медикаментозные средства. Ясно, что один препарат может быть эффективным лишь в отдельных случаях, поэтому в основном необходимо назначать комплекс препаратов.

Как правило, процесс развития помутнений в хрусталике обозначается как созревание катаракты и может продолжаться от несколько недель до нескольких лет. Если помутнение распространяется на все отделы хрусталика, катаракту обозначают термином зрелая, если некоторые участки остаются полупрозрачными, применяют термин незрелая катаракта. Проведение антикатарактального лечения возможно только в начальной и незрелой стадии катаракт.

Таким образом, принятое сейчас в клиниках разделение катаракт на отдельные виды весьма условно и нуждается в конкретизации при выборе оптимального метода терапевтического или хирургического лечения.

Вопросы медикаментозного лечения катаракт остаются актуальными до настоящего времени. Однако клинические наблюдения показывают, что в отдельных случаях при назначении антикатарактальных глазных капель наблюдается регресс и даже полное рассасывание помутнений в хрусталиках. При кортикальных катарактах в начальных стадиях с одинаковой степенью эффективности назначаются глазные капли, например, Вита-Иодурол, Квинакс, Тауфон и другие [6].

В основе хирургического способа лечения катаракты лежит операция по удалению хрусталика и замене его искусственным аналогом. Операция проводится с использованием методов микрохирургии, с минимальным травматическим воздействием на глаз. В случаях, когда лечение хирургическим путем невозможно из-за возраста, состояния здоровья, катаракту лечат медикаментозным способом.

Еще медики древнего мира в лечебных целях промывали глаза молоком, вином, отварами трав. Современные лекарства не излечивают катаракту, но существенно помогают отодвинуть развитие негативных изменений в хрусталике [15].

Среди глазных капель, предназначенных для лечения и профилактики катаракты, оптимальными являются комбинированные глазные капли. Их очевидным преимуществом является высокая биодоступность и обеспечение стойкого терапевтического эффекта при уменьшенном количестве инстилляций по сравнению с обычными глазными каплями во время их применения.

Ранняя диагностика катаракты позволяет отсрочить хирургическое вмешательство, а применение в предоперационный период комбинированных глазных капель с пролонгированным действием даст возможность максимально возможно увеличить этот период.

1.5 Анализ фармацевтического рынка РФ по офтальмологическим лекарственным препаратам.

В настоящее время зарегистрированных в мире офтальмологических средств около 2000, из них: лекарственных препаратов - 1843, торговых названий – 291 [1].

Согласно данным реестра лекарственных средств количество зарегистрированных в Российской Федерации глазных капель на начало 2017 года выглядит следующим образом, см. рисунок 1.4 [1].

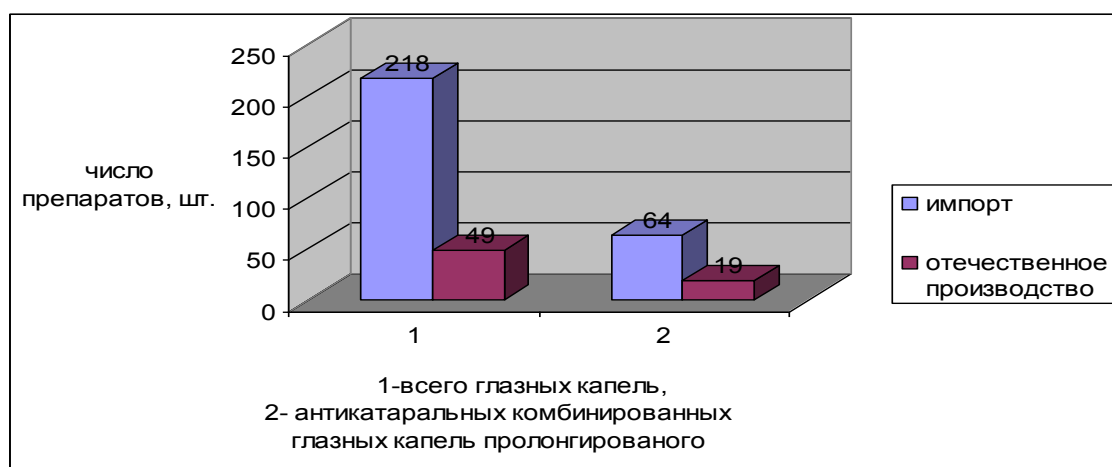


Рис. 1.4 Число глазных капель, зарегистрированных в ГРЛС Российской Федерации по состоянию на 2017 год

Из данных, представленных на рис. 1.4 видно, что из общего числа глазных капель, зарегистрированных в РФ на сегодняшний день, на долю импортных приходится почти 80% , что по мнению некоторых экспертов, является угрозой для национальной безопасности страны, причем препараты, производимые зарубежными компаниями в соответствии с требованиями своих государственных фармакопей не всегда выдерживают испытания по отдельным показателям качества, заложенными в нашу государственную фармакопею [13, 47, 49, 50].

Подобная картина наблюдается и в отношении конкретной группы антикатаральных комбинированных глазных капель пролонгированного действия – всего лишь 19 препаратов отечественного производства зарегистрированы на российском фармацевтическом рынке, а это менее 30% по отношению к импортным глазным каплям подобной категории.

Сегодня в аптечной сети присутствует несколько видов препаратов, предположительно способных замедлять прогрессирование катаракты. Лидером среди них является таурин, который участвует в липидном обмене, нормализует функцию клеточных мембран, улучшает энергетические процессы. Таурин является серосодержащей кислотой, в составе глазных капель он выступает в роли восстановителя обменных процессов в тканях глаза [40].

Состав капель может включать в себя различные витамины, такие как никотиновая кислота, К, Mg, Ca, С, витамины группы В, а также витамин РР. Многие из антикатаральных офтальмологических препаратов являются аналогами таурина и отличаются от него незначительно.

Самые распространённые из отечественных глазных капель для лечения катаракты – Тауфон и Эмоксипин. Минусы этих капель в том, что в открытом виде они имеют непродолжительный срок хранения – всего неделю и являются монопрепаратами не обладающими длительным терапевтическим эффектом, что предполагает частые инсталляции в глаз, приводящие в

процессе их использования к повреждению глаза. В этом плане преимущество за иностранными препаратами, такими как:

- Квинакс (Бельгия);
- Каталин (Япония);
- Катахром (Финляндия);
- Сенкаталин (Индия);
- Вицеин и Вита-Йодурол (Франция).

Капли «Катахром», «Квинакс» «Вита Йодурол» имеют в своем составе вещества, которые комплексно воздействуют на глаз. В клинической практике они применяются довольно давно, но все эти препараты также имеют побочные эффекты в виде аллергических реакций и являясь импортными препаратами - довольно высокую цену по сравнению с отечественными препаратами [38].

Входящий в состав капель азапентацен обладает способностью предохранять сульфгидрильные группы белков хрусталика от окисления и стимулировать рассасывание непрозрачных комплексов. Основным их недостатком является противопоказание к применению при катаракте в запущенной форме, с предстоящим хирургическим вмешательством.

Среди комплексных препаратов на отечественном фармацевтическом рынке присутствуют глазные капли, в состав которых входят аденозин, никотинамид и цитохром С. Использование данных капель улучшает энергетический обмен в хрусталике, кровоснабжение глазного яблока, а также препятствует отложению белка в его тканях и тем самым предотвращает развитие катаракты. Но их применение обусловлено наличием ряда побочных эффектов, таких как аллергические реакции и жжение, что ограничивает их применение в фармакотерапии при лечении катаракты [35].

Исходя из механизма фармакологического действия, применяемые в настоящее время офтальмологические лекарственные препараты для

профилактики и лечения катаракты делят на две группы:

- участвующие в электролитном обмене;
- влияющие на метаболические процессы.

Последняя группа более эффективна для медикаментозного лечения катаракты, но малочисленна. Поэтому разработка комплексного лекарственного препарата в форме ГК на основе отечественной высокоочищенной субстанции таурин с введением в состав лекарственной формы витаминов группы В (пиридоксина гидрохлорида и цианокобаламина) позволит расширить ассортимент этой важнейшей группы фармакотерапевтических офтальмологических средств.

Широкое применение в качестве антикатарального лекарственного средства нашел таурин выпускаемый в виде 4 % -го раствора, который по своему составу является монопрепаратом. Одним из его недостатков является отсутствие репаративного действия, которое необходимо при длительном использовании ГК, так как его применение в виде частых инсталляций приводит к механическому раздражению слизистой оболочки глаза. Более широкое и эффективное использование таурина возможно при его сочетании с лекарственными веществами репаративного действия, а также за счет увеличения длительности его контакта лекарственного вещества со слизистой глаза или роговицей [11, 41].

При разработке глазных капель, обладающих пролонгирующим эффектом можно рассматривать современные технологии в области новых систем доставки лекарственного вещества, в виде полимеров, которые могли бы повысить биодоступность лекарственного вещества и обеспечить пролонгированный терапевтический эффект [27, 18].

Многие из препаратов от катаракты являются аналогами таурина и отличаются от него незначительно. Капли «Тауфон» имеют в своем составе аминокислоту таурин, которая стимулирует восстановление и заживление поврежденных тканей глаза, улучшает обменные процессы, нормализует

внутриглазное давление. Капли «Эмоксипин» содержат в составе метилэтилпиридинола гидрохлорид, обладают ретинопротекторными свойствами, защищают сетчатку от повреждающего действия света высокой интенсивности, способствуют рассасыванию внутриглазных кровоизлияний, улучшает микроциркуляцию глаза. Но применение этих препаратов в качестве антикатаральных средств сопровождается рядом побочных эффектов, таких как болевые ощущения, зуд и жжение, вызываемые аллергическими реакциями в местах контакта препарата с глазом [38].

В послеоперационный период при хирургическом лечении катаракты в целях предотвращения осложнений и ускорения процесса заживления назначаются глазные капли, как правило, противовоспалительного и дезинфицирующего действия:

- «Тобрекс»;
- «Витобакт»;
- «Макситрол»;

Капли «Тобрекс». В их состав входит антибиотик широкого действия из группы аминогликозидов тобрамицин, Вызывает гибель микробных клеток после операции. Аналогичным действием обладают «Левомецитин», «Альбуцид» и «Нормакс». Капли «Макситрол», «Тобрадекс» и «Софрадекс» содержат антибактериальный и противовоспалительный (гормональный) компонент. Применение данной группы препаратов в послеоперационный период существенно ограничено, ввиду присутствия в их составе гормональных компонентов.

В последнее время из европейских стран приходят сообщения о новых безоперационных способах лечения катаракты. Швейцарская компания Ethos GmbH Schweiz заявляет, что капли Ethos Endymion Bright Eyes, созданные из уникального природного вещества L-карнозина, которое является мощным антиоксидантом и защищает от окислительных процессов как липидные ткани хрусталика, так и его водное окружение, позволит во многих случаях

добиться излечения катаракты без оперативного вмешательства. Швейцарцы убеждают, что эффективность этого препарата против катаракты доказана широкими клиническими испытаниями. Однако точных цифр представители швейцарской фармацевтической фирмы не предоставили. Нет точных данных о стоимости уникального препарата и возможности его приобретения в России или Европе [38].

Из приведенного выше обзора видно, что в основном на рынке РФ представлены глазные лекарственные препараты в виде монопродуктов. А самыми эффективными (по степени терапевтического эффекта) антикатаральными лекарственными формами на сегодняшний день, являются комбинированные глазные капли. Но их разработка, изучение и внедрение технологии в производство представляют собой очень сложный и длительный процесс. При разработке состава и технологии таких форм необходимо очень тщательно подходить к выбору разрешенных к использованию активных фармацевтических субстанций и вспомогательных компонентов, планируемых в составе данных лекарственных форм, а также учитывать физико-химические свойства этих веществ, т.к. к глазным каплям предъявляются особые требования.

Такие разработки являются одним из перспективных способов совершенствования биофармацевтических свойств глазных капель, в частности – биодоступности этих лекарственных форм. Например, разработка лекарственного средства (глазных капель), содержащего водорастворимые витамины в сочетании с лекарственными и вспомогательными веществами, участвующими в процессах углеводного, белкового и жирового обмена и поддерживающих нормальную зрительную функцию глаза стимулируют развитие терапевтических методов лечения катаракт [2].

Все лекарственные препараты для глазной практики представляют собой особую группу лекарственных средств. Это обусловлено рядом причин

социального, медицинского и фармацевтического характера:

исключительной ролью органа зрения в обеспечении уровня и качества жизни человека; особой сложностью и специфичностью анатомических, биофизических и физико-оптических механизмов зрения; возможностью и необходимостью лекарственного воздействия на передний отдел глаза; строгими требованиями к качеству и безопасности офтальмологических лекарственных форм; существенными технологическими трудностями при разработке составов и технологий и их внедрении в производство, связанными с достаточно узкой номенклатурой активных фармакологических субстанций и вспомогательных веществ, разрешенных для введения в глаз; высокими требованиями к показателям рН и изотоничности. В наибольшей степени этим требованиям отвечают глазные капли.

Требования к каплям глазным различаются в зависимости от состава препарата (природа действующего вещества, наличие пролонгаторов и др.), способа введения действующего вещества в раствор (раствор низкомолекулярных веществ, раствор ВМС, суспензия, эмульсия и т. д.) [20].

Научно и практически доказано, что максимальный терапевтический эффект проявляют комбинированные глазные капли, однако сегодняшний мировой рынок таких лекарственных форм составляет всего около 30% от общего числа глазных капель, а если рассматривать присутствие данных препаратов на российском рынке, то преимущество прослеживается за дженерическими глазными каплями. Учитывая вышесказанное, проблема разработки составов, технологий оригинальных комбинированных глазных капель и последующее внедрение их в производство представляется актуальной.

В то же время сложность и длительность реализации этапа разработки составов глазных капель обусловлена тем, что проблема их создания является многокритериальной и предполагает применение таких процедур

отбора обоснованных составов, которые позволяют согласовать и сочетать различные требования к ним. Данная проблема существенно осложнена множеством возможных сочетаний в лекарственной форме действующих и вспомогательных веществ, что предполагает необходимость исследований большого количества модельных смесей. На сегодняшний день вопросы прогнозирования в научных технологических и экономических исследованиях достаточно многоплановы и объемны [11].

1.6 Обзор упаковочных материалов для офтальмологических лекарственных форм

В настоящее время вопрос о влиянии материала и вида упаковки и укупорочных средств на стабильность фармацевтических систем является достаточно актуальным. Поэтому выбор упаковки для такой офтальмологической формы, как глазные капли определяется производителем исходя из соответствия качества упаковки для ее назначения. Современное упаковочное производство интенсифицируется достаточно быстрыми темпами и сегодня рынок упаковочных материалов для глазных капель представлен довольно широкой линейкой упаковочных средств, выполненных из различных материалов [7].

Так как глазные капли являются стерильной лекарственной формой, то упаковка должна соответствовать следующим требованиям: обеспечивать стерильность и стабильность при хранении и употреблении, иметь устройство для инстилляций. Разработка глазных капель с пролонгированным действием может характеризоваться изменением механизма и способа доставки лекарственного вещества, что предусматривает контроль дозировки лекарственного средства и обеспечение целенаправленной доставки его к фармакологической мишени. Такие лекарственные формы подразумевают поиск подходящей современной и безопасной первичной упаковки, которая обеспечит все необходимые

требования [18].

Регламентирующим документом, определяющим требования к видам первичной упаковки лекарственных средств, в том числе и глазных капель, является ГОСТ 17768-90. Согласно этому документу существует два вида первичной упаковки для глазных капель: жесткая упаковка (стекло для производства флаконов) и полужесткая упаковка (полимеры для производства упаковки глазных тюбик-капельниц). Современный российский рынок упаковочных средств для глазных капель можно рассматривать в виде следующей схемы, представлено на рисунке 1.5.

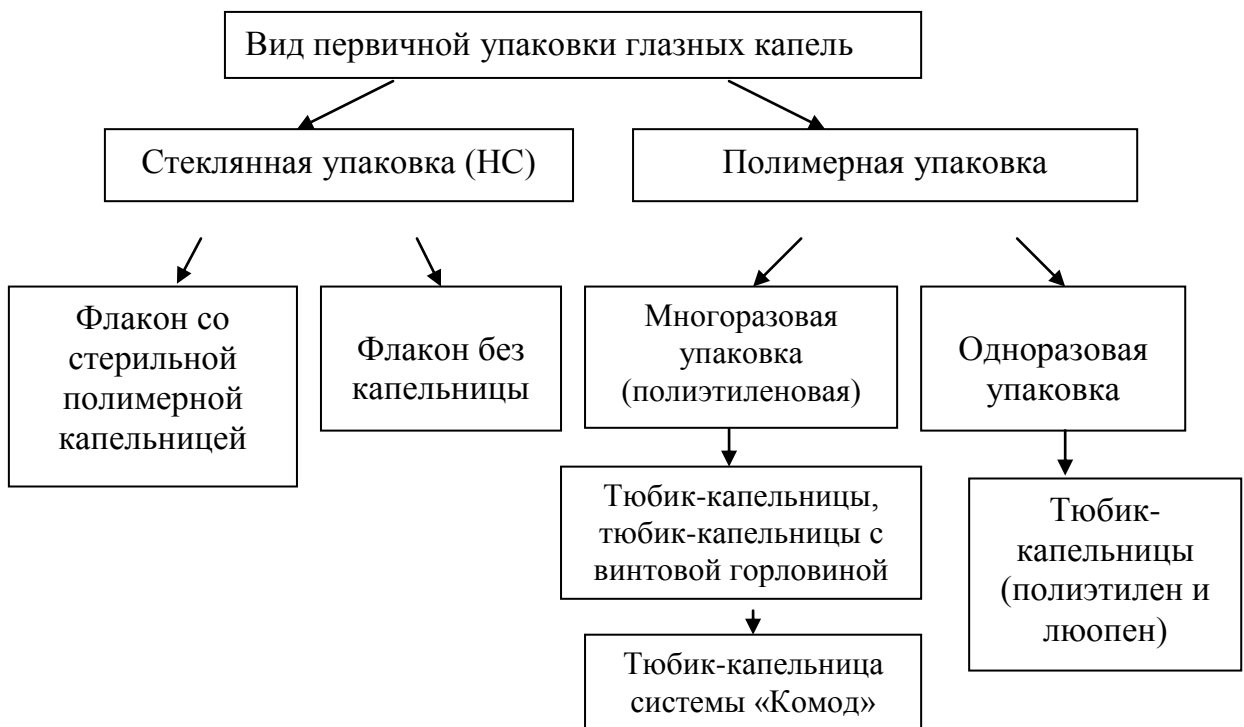


Рис. 1.5 Виды первичной упаковки глазных капель

В настоящее время передовыми технологиями являются упаковки системы «комод». По сравнению с такими видами упаковки как тюбик-капельница, система «комод» позволяет растворам, помещенным в нее, сохранить стерильность во время их хранения и применения. Это достигается сложной инженерной конструкцией данного вида упаковки. После вскрытия и инсталляции микроорганизмы не проникают внутрь контейнера, таким

образом, загрязнение бактериями раствора, находящегося во флаконе, исключено. Использование подобных систем позволяет исключить введение консервантов в готовую форму и, тем самым, исключить аллергические реакции, вызываемые присутствием консерванта в глазных каплях.

В последнее время все более широко производителями глазных капель в качестве первичной упаковки применяются одноразовые полимерные капельницы. Такая упаковка показана в технологии производства глазных капель, предназначенных для использования геронтологическими пациентами с нарушением мелкой моторики [36].

Использование описанных видов упаковок позволяют производителю улучшить потребительские свойства продукции, и позиционировать ее на фармацевтическом рынке как наиболее удобную в применении для пациента. Преимущества одноразовой упаковки (юнидозы) для глазных капель наглядно представлены на рисунке 1.6. [40].



Рис. 1.6 Положительные характеристики одноразовой полиэтиленовой упаковки для глазных капель

Выбор полимерных материалов, используемых для первичной упаковки глазных капель, на сегодняшний день однозначно превалирует над стеклянной упаковкой. Такое преимущество полимерная упаковка заслужила двумя основными характеристиками – это отсутствие хрупкости и удобство при транспортировании лекарственного препарата.

Выводы по главе.

Проведенный литературный и патентный поиск причин развития и распространения катаракты показал, что катаракта в настоящее время является острой медико-социальной проблемой не только в мире, но и в России, это заболевание занимает 2-е место среди самых распространенных заболеваний органа зрения, являющихся причиной слепоты.

Анализ российского фармацевтического рынка ассортимента антикатаральных препаратов выявил востребованность комбинированных глазных капель, обладающих пролонгированным действием, так, доля отечественных комбинированных пролонгированных глазных капель составляет менее 30 % по сравнению с импортными препаратами, представленными на российском рынке. В ходе анализа российского рынка фармацевтических субстанций было установлено, что на сегодняшний день субстанции для приготовления глазных капель представлены в основном импортными фирмами-производителями, их доля на рынке составляет 80 %. При этом степень их активности в большинстве случаев не достаточно высокая, и использование таких субстанций приводит к получению неэффективных лекарственных препаратов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

2.1 Материалы исследования

2.1.1 Действующие вещества и их свойства

Лекарственные средства, применяемые для лечения катаракты, условно можно разделить на содержащие неорганические соли в сочетании с витаминами, цистеином и другими препаратами, нормализующими обменные процессы и содержащие соединения, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в хрусталике и тормозящие действие хиноновых соединений. Следует отметить, что эффективность препаратов, обеих групп довольно низкая, хотя при длительном применении они дают определенный положительный эффект. Данные лекарственные средства могут содержать одно действующее вещество (таурин) или комплекс активных веществ, таких, как цитохром С, аденозин, тиамин, глутатион, никотинамид и цистеин.

Таурин

Таурин является серосодержащей аминокислотой, образующейся в организме в процессе превращения цистеина. При местном введении таурин оказывает ретинопротекторное и противокатарктное действие. Препарат способствует улучшению энергетических процессов, стимулирует репаративные и регенераторные процессы при дистрофических заболеваниях и процессах, сопровождающихся резким нарушением метаболизма тканей глаза. Как серосодержащая аминокислота препарат способствует нормализации функции клеточных мембран, улучшению энергетических и обменных процессов [12, 31, 48].

Разбавленные растворы таурина имеют нейтральную реакцию (образование бетаина $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$), а концентрированные растворы кислую реакцию.

Таурин образует N-алкильные производные:

- метилтаурин с температурой плавления 241 — 242°C;
- диметилтаурин с температурой плавления 315 — 316°C;
- этилтаурин с температурой плавления 147°C;
- диэтилтаурин с температурой плавления 151°.

При метилировании таурина образуется тауробетин $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}^-$, с азотистой кислотой таурин даёт изатионовую кислоту. С мочевиной таурин реагирует с образованием уреида $\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, а с фенилизотиоцианатом — фенилуреида $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$. При окислении таурин переходит в глиоксаль. Таурин даёт нингидриновую реакцию, с фенолом и гипохлоритом — голубую окраску [17].

Таурин встречается в свободном виде в печени, мясных экстрактах, устрицах, головоногих и иглокожих. В виде амидов с желчными кислотами таурин находится в желчи, например, в виде таурохолевой кислоты, из которой он может быть выделен кислотным гидролизом. Практически все ткани организма, в том числе и сетчатка глаза, содержат большие концентрации таурина. Проводимые в последнее время открытия показали, что таурин одновременно является мощным антиоксидантом, мембраностабилизатором, регулировщиком ионных потоков, биоэнергетиком, детоксикатором, предупреждает преждевременную гибель клеток [39].

Активная фармацевтическая субстанция таурин представляет собой кристаллический порошок белого цвета без запаха. Молекулярная масса составляет 125,15 у.е., растворим в воде и 0,1 М растворе

хлористоводородной кислоты, практически не растворим в спирте 96% и хлороформе.

Химическое название по IUPAC: 2-Аминоэтансульфо кислота [17].

Структурная формула таурина представлена на рисунке 2.1:

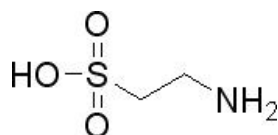


Рис. 2.1 Структурная формула таурина

Синтетически субстанцию таурин получают различными способами в химико-фармацевтической промышленности:

- аммонолизом Na-соли β-бромэтансульфо кислоты (выход 48 — 55%);
- из бромгидрата β-бромэтиламина и сульфита натрия (выход 68 — 73%).

Возможно получение таурина из этиленimina и SO₂, а также с помощью других методов. Но это сложные производства, в условиях которых трудно достичь требуемой чистоты конечного продукта. Поэтому, усовершенствование существующих технологий синтеза таурина и выбор способа очистки субстанции, обеспечивающий требуемые показатели качества для высокоочищенной субстанции представляется в настоящее время актуальной проблемой для технологов фармацевтической промышленности.

Витамин В₂ (рибофлавин)

Структурная формула рибофлавина представлена на рисунке 2.2:

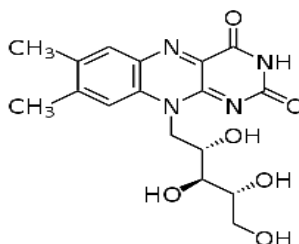


Рис. 2.2 Структурная формула витамина В₂

Рибофлавин, согласно относится к водорастворимым витаминам. Но в процессе исследования было выяснено, что витамин, введенный в состав модельных смесей плохо растворим. Частичное его растворение может быть достигнуто только при нагревании. Полностью рибофлавин растворялся в модельных смесях при нагревании.

Важнейшим свойством рибофлавина является его способность к обратимому восстановлению. Присоединяя водород по месту двойных связей, окрашенный рибофлавин легко превращается в бесцветное лейкосоединение. Последнее, отдавая при соответствующих условиях водород, снова переходит в рибофлавин, приобретая окраску. Таким образом, химические особенности строения витамина В₂, обусловленные этим строением свойства, предопределяют возможность участия витамина В₂ в окислительно-восстановительных процессах [3].

Ценным качеством рибофлавина является его способность ускорять в организме превращение пиридоксина — витамина В₆ — в его активную форму. Витамин В₂ интенсифицирует процессы обмена веществ в организме, участвуя в метаболизме белков, жиров и углеводов. Рибофлавин необходим для образования красных кровяных телец и антител, для дыхания клеток и их роста. Рибофлавин очень важен для глаз. Рибофлавин улучшает состояние органа зрения в целом, снижает усталость глаз и играет большую роль в предотвращении катаракты [34].

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид)

Структурная формула пиридоксина гидрохлорида представлена на рисунке 2.3

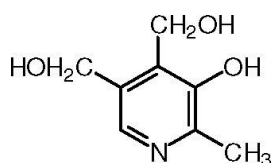


Рис. 2.3 Структурная формула витамина В₆

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид), прежде всего, выполняет в организме функцию стимуляции обмена веществ. Он является коферментом белков, регулируя их усвояемость в организме, а также участвует в переработке аминокислот. Пиридоксин принимает непосредственное участие в производстве кровяных телец и их красящего пигмента (гемоглобина), участвует в снабжении клеток глюкозой, необходим для белкового обмена и трансаминирования аминокислот [4].

Пиридоксина гидрохлорид принимает участие в восстановлении зрительной системы после нагрузок, поэтому его недостаток проявляется быстрым утомлением глаз.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин)

Структурная формула цианокобаламина представлена на рисунке 2.4

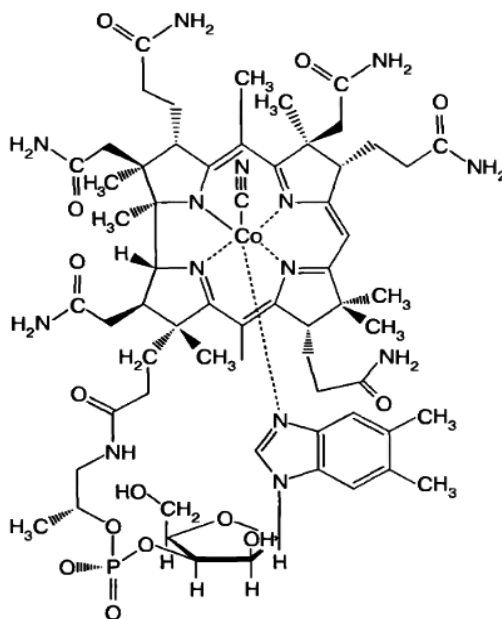


Рис. 2.4 Структурная формула витамина В₁₂

Витамин В₁₂ — это общее название, относящееся к объединениям молекул кобальта и корринового кольца, которые определяются их конкретной витаминной функцией в организме. Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот, расщеплении жиров, влияет на кроветворение. При дефиците витамина В₁₂

развивается анемия, которая, в свою очередь, обуславливает недостаточное кровоснабжение глаза. На фоне дефицита кровоснабжения структур и тканей глаза они начинают испытывать недостаток в питательных веществах и кислороде, скорость метаболизма снижается, продукты распада накапливаются, и это создает благоприятную среду для воспалительных и дистрофических заболеваний. Способность цианокобаламина активизировать аминокислоты и включать их в белки является актуальной для данного исследования [5, 44].

Как видно из описания фармакологических свойств витаминов их способность активизировать аминокислоты и участвовать в процессе белкового обмена определяет возможность их использования в составе глазных капель для лечения и профилактики катаракты, что является актуальным фактором для данного исследования.

В данном исследовании при разработке состава модельных смесей использовались следующие основные действующие вещества, указанные в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Данные по действующим веществам, входящим в состав модельных смесей глазных капель

| № п/п | Наименование | Формула | Производитель | Содержание основного вещества |
|-------|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| 1 | Таурин - субстанция | $C_2H_7NO_3S$ | ООО «ПИК-ФАРМ ХИМ», Россия | 99,8 % |
| 2 | Рибофлавин (витамин В ₂), субстанция | $C_{27}H_{30}O_{16}$ | Hongkong Yuancheng Saichuang Technology Co., Ltd., Гонконг | 98,0 % |
| 3 | Пиридоксина гидрохлорид (витамин В ₆), субстанция | $C_8H_{11}NO_3 \cdot HCl$ | NCPC International Corporation, Китай | 98,5 % |
| 4 | Цианокобаламин (витамин В ₁₂), субстанция | $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ | Hubei Maxpharm Industries Co.Ltd, Китай | 99,1 % |

2.1.2 Вспомогательные вещества и их характеристика

Пролонгаторы

Главным недостатком глазных капель является короткий период терапевтического действия. Этот фактор обуславливает необходимость их частой инстилляций, а также представляет опасность для глаза. Например, максимум гипотензивного эффекта водного раствора пилокарпина гидрохлорида у больных глаукомой наблюдается только в течение 2 часов, поэтому приходится производить до 6 раз в сутки инстилляцию глазных капель.

Частые инстилляций водного раствора смывают слезную жидкость, содержащую лизоцим, и тем самым создают условия для возникновения инфекции. Сократить частоту инстилляций глазных капель и одновременно увеличить время контакта с тканями глаза можно путем пролонгирования. Подобного эффекта можно достичь включением в состав глазных капель вязких растворителей, которые замедляют быстрое вымывание лекарственного вещества из конъюнктивального мешка. В качестве пролонгаторов при изготовлении офтальмологических жидких лекарственных форм показаны природные или синтетические водорастворимые полимеры. Использование комплексных полимеров в качестве систем доставки лекарственных веществ позволяет предположить расширение пределов скорости высвобождения этих веществ, тем самым обеспечивая более продолжительный терапевтический эффект [21, 27].

Основные требования, предъявляемые к веществам, выполняющим роль пролонгаторов в глазных каплях:

1. быть совместимыми с лекарственным веществом и консервантами;
2. обеспечивать необходимый контакт лекарственного вещества с тканями глаза;
3. не раздражать слизистую оболочку глаза;

4. не искажать зрительные ощущения;
5. ускорять эпителизацию эрозированной роговицы по возможности;
6. хорошо стерилизоваться;
7. сохранять свои свойства при хранении.

Изначально в роли пролонгирующих веществ выступали масла (абрикосовое, персиковое, рыбий жир), но с развитием фармацевтической технологии им на смену пришли синтетические гидрофильные высокомолекулярные соединения, такие как:

1. метилцеллюлоза (0,5—2 %);
2. натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (0,5—2%);
3. поливиниловый спирт (1,5 %);
4. микробный полисахарид аубазидан (0,1—0,3 %).
5. различные модификации полиэтиленгликолей (ПЭГ) [29].

Кроме того, в фармацевтической технологии для достижения пролонгирующего эффекта за счет увеличения вязкости глазных капель, используют такие вспомогательные вещества, как поливинилпирролидон (ПВП) и производные метилцеллюлозы. Эти вещества не раздражают слизистую оболочку глаза, а также совместимы со многими лекарственными веществами и консервантами [42].

Полиэтиленгликоли

Полиэтиленгликоли $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ с молекулярной массой менее 400 - представляют собой вязкие жидкости, с молекулярной массой от 200 до 2000 - воскообразные вещества, а с массой более 2000 - это кристаллические термопластичные полимеры.

Полиэтиленгликоли растворимы во многих органических растворителях: бензоле, четыреххлористом углероде, хлороформе, диметилформамиде, ацетонитриле. Хорошо растворимы в воде. Причем

растворимость существенно падает с увеличением молекулярной массы полимера [25].

Основные физико-химические свойства полиэтиленгликолей представлены в таблице 2.1

Таблица 2.1

Физико-химические свойства полиэтиленгликолей

| Наименование по молекулярной массе | ПЭГ-400 | ПЭГ -1500 | ПЭГ-4000 | ПЭГ-6000 |
|--|------------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------|
| Номенклатура по количеству молей окиси этилена | 8 | 35 | 90 | 136 |
| Внешний вид | Бесцветная или желтоватая жидкость | Воскообразные чешуйки белого цвета | | |
| Кинематическая вязкость, мм ² /с, в пределах | при 40±0,3 °С | при 99±0,3 °С | при 99±0,3 °С | при 99±0,3 °С |
| | 39-45 | 27-35 | 100-160 | 260-340 |
| Водородный показатель (рН) 5% водного раствора, в пределах | 5,0-7,5 | 5,0-7,0 | 5,0-7,0 | 5,0-7,0 |
| Среднее значение молекулярной массы, г/моль, в пределах | 380-440 | 1400-1600 | 3500-4500 | 5400-6600 |
| Массовая доля воды, %, не более | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Температура кристаллизации, °С, в пределах | не регламентируется | 43-48 | 50-55 | 53-57 |
| Гидроксильное число, мг КОН/г, в пределах | не регламентируется | 70-80 | 25-32 | 15-21 |

Коллидоны (повидоны)

В настоящее время химической промышленностью выпускается достаточно широкий ассортимент вспомогательных веществ для фармацевтического производства, в том числе - поливинилпироллидоны. Фирмой BASF (Германия) выпускаются Коллидоны пяти типов с различной молекулярной массой и разным гранулометрическим составом.

Технологические характеристики водорастворимых марок коллидона приведены в таблице 2.2

Таблица 2.2

Основные характеристики водорастворимых коллидонов

| № п/п | Марка коллидона | Средняя молекулярная масса (диапазон значений К) | Диапазон вязкости, мПа×с (10% водный р-р) |
|-------|---|--|---|
| 1 | Коллидон 12 PF («PF» - « <i>pyrogenfree</i> » - « <i>апирогенный</i> ») | 11-14 | 1,3-2,3 |
| 2 | Коллидон 17 PF | 16-18 | 1,5-3,5 |
| 3 | Коллидон 25 | 24-27 | 3,5-5,5 |
| 4 | Коллидон 30 | 28-32 | 5,5-8,5 |
| 5 | Коллидон 90 F («F» - от англ. « <i>fein</i> » - « <i>мелкий</i> ») | 86-92 | 300-700 |

Коллидоны представляют собой сыпучий белый или желтовато-белый порошок с частицами различного размера и имеют различный типичный запах, в зависимости от метода их синтеза. Все марки коллидонов являются фармацевтически чистыми.

Уникальной особенностью повидонов является их способность образовывать комплексы с активными веществами, благодаря чему они могут служить эффективным инструментом для улучшения растворения многих лекарственных средств и способствовать улучшению их биодоступности [9, 30].

Консерванты

Среди обязательных свойств, которыми должен обладать консервант, разрешенный к применению в жидких офтальмологических лекарственных формах, лидирующие позиции занимает такой показатель, как безопасность. Поэтому, производители также стремятся снижать концентрации

консервантов, применять новые, более безопасные вещества, например, оксид и поликвяд (используются в увлажняющих каплях, при контакте со слезой распадаются с образованием инертных, безвредных веществ) [8, 22].

Консерванты содержатся в большинстве готовых глазных лекарственных форм для поддержания стабильности и стерильности состава. В отдельных случаях консервант вводят в состав лекарственной формы для улучшения проникновения лекарственного вещества в переднюю камеру глаза [40].

В последнее время в фармацевтической технологии практически не применяются такие консерванты, как производные ртути, тиомерсал, борная кислота и бораты, поскольку эти вещества известны своим возможным токсическим действием на ткани глаза. Более безопасными считаются хлоргексидин, хлорбутанол и бензалкония хлорид [8].

Бензалкония хлорид

Структурная формула бензалкония хлорида: $R-N^+(CH_3)_2-CH_2C_6H_5-Cl$
 Бензалкония хлорид (алкилдиметил (фенилметил)аммония хлорид (или гидробромида) представляет собой смесь производных с длиной алкильного радикала от C_8 до C_{18} , где «R» в формуле означает прямую алкильную цепочку $C_{12} - C_{14}$. Бензалкония хлорид является одним из типичных представителей так называемых четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) – солей с четвертичным атомом азота в качестве характерной химической группы.

Бензалкония хлорид относится к группе катионактивных поверхностно-активных веществ (ПАВ), способных адсорбироваться на границе раздела фаз с образованием моно- или полимолекулярного слоя ориентированных молекул (ионов).

По физико-химическим свойствам бензалкония хлорид представляет собой белый или желтовато-белый аморфный порошок, хорошо растворимый в воде, с удельным уровнем рН в водном растворе от 6 до 9 [32].

Токсическое влияние консервантов на ткани роговицы и конъюнктивы потенцируется одновременным назначением нескольких лекарственных препаратов, инстиллируемых более 1–2 раз в день на протяжении десятилетий.

В офтальмологии бензалкония хлорид был впервые применен в качестве консерванта в 1940-х гг. в растворе для жестких контактных линз, получив вскоре широкую популярность при производстве большинства глазных препаратов. Раствор бензалкония хлорида является смесью хлоридов алкилбензилдиметиламмония с общей формулой $C_6H_5CH_2N(CH_3)_2RCl$. Офтальмологический консервант чаще представлен смесью БХ-С12 (benzododecinium chloride), БХ-С14 (myristalkonium chloride) и БХ-С1 (cetalkonium chloride) [7, 18].

Действие бензалкония хлорида на бактериальные клетки происходит в несколько этапов: адсорбция и проникновение через клеточную стенку, взаимодействие с фосфолипидами цитоплазматической мембраны и ее дезорганизация, распад белков и нуклеиновых кислот, лизис клеточной стенки, вызванный аутолитическими ферментами. Бактерицидная активность наблюдается даже при применении бензалкония хлорида в низких концентрациях и распространяется преимущественно на грамположительные бактерии (*Staphylococcus*). Активность в отношении грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*) возрастает при совместном применении с 0,1% ЭДТА. Еще одним важным свойством бензалкония хлорида, помимо профилактики микробной контаминации содержимого флаконов, является способность разрушать межклеточные соединения эпителия роговицы, улучшая проникновение препаратов в переднюю камеру [23].

В данном исследовании при разработке состава модельных смесей использовались вспомогательные вещества, указанные в таблице 2.3.

Таблица 2.3

Перечень вспомогательных веществ, входящих в состав
модельных смесей глазных капель

| № п/п | Наименование | Производитель |
|-------|----------------------------|---------------------|
| 1 | Полиэтиленгликоль ПЭГ 4000 | ГК «НОРКЕМ», Россия |
| 2 | Коллидон 25 | BASF, Германия |
| 3 | Бензалкония хлорид (БАХ) | BASF, Германия |

2.2 Методы исследования

В главе 1 были приведены требования, предъявляемые Государственной фармакопеей ГФ XIII к офтальмологическим формам – глазные капли. В частности, согласно ОФС 1.4.1.0003.15 Глазные лекарственные формы, к таким требованиям относятся: стерильность, прозрачность, изогидричность, изотоничность, вязкость, отсутствие механических включений, пролонгированное действие [33].

Определение растворимости. Растворимость действующих веществ определяли согласно ГФ XIII, ОФС.1.2.1.0005.15. Растворимость и сравнивали полученные данные с таблицей, представленной там же.

Определение рН растворов. Определение проводили по ОФС.1.2.1.0004.15 Ионметрия.

Определение осмотического давления растворов. Осмотическое давление растворов рассчитывали согласно ОФС.1.2.1.0003.15 Осмолярность по формуле (1):

$$C_{\text{осм}} = m \times n \times 1000 / M \quad (1)$$

где

$C_{\text{осм}}$ – осмолярность раствора, мОсм/л;

m – содержание вещества в растворе, г/л;

M – молярная масса вещества, г;

n – суммарное число ионов, образующихся из одной молекулы растворенного вещества в результате диссоциации ($n = 1$ для недиссоциирующих веществ, $n = 2, 3$ для веществ, образующих при растворении соответствующее количество ионов).

Определение прозрачности. Прозрачность полученных растворов модельных смесей глазных капель определяли по ОФС.1.2.1.0006.15

Прозрачность.

Вязкость. Вязкость полученных растворов определяли согласно ОФС 1.2.1.0015.15 методом капиллярной вискозиметрии при 20 °С.

Стерильность. Испытания на стерильность приготовленных растворов проводили согласно ОФС.1.2.4.0003.15.

Видимые механические включения. Определение данного показателя в приготовленных растворах проводили согласно ОФС.1.4.2.0005.15.

Сопутствующее примеси. 2-аминоэтанол. Определение 2 - аминоэтанола проводили методом тонкослойной хроматографии по методике, аналогичной методике, используемой для контроля субстанции таурина, с использованием пластинок Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck).

Приготовление раствора для опрыскивания (0,2 % раствор нингидрина в спирте 96 %).

Навеску 0,2 г нингидрина поместить в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворить в спирте 96 % и довести объем раствора тем же растворителем до метки.

Приготовление стандартного раствора 2-аминоэтанола.

Навеску 0,10 г СО 2-аминоэтанола поместить в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавить 60 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, тщательно перемешать и довести объем раствора тем же растворителем до метки (раствор А). 2,5 мл раствора А поместить в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавить 60 мл 0,1 М раствора

хлористоводородной кислоты, тщательно перемешать и довести объем раствора тем же растворителем до метки (раствор Б). Растворы А и Б использовать свежеприготовленными.

Приготовление испытуемого раствора.

25 мл препарата поместить в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворить в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, довести объем раствора тем же растворителем до метки и перемешать.

Приготовление раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

1 мл стандартного раствора А и 1 мл испытуемого раствора поместить в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавить 60 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, тщательно перемешать и довести объем раствора тем же растворителем до метки. Раствор использовать свежеприготовленным.

На линию старта хроматографической пластинки Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) или аналогичной размером 10x20 см нанести:

5 мкл (50 мкг) испытуемого раствора;

2 мкл (0,05 мкг) стандартного раствора Б;

2 мкл раствора для проверки пригодности хроматографической системы.

Пластинку с нанесенными пробами высушить на воздухе в течение 10 минут и поместить в камеру со смесью растворителей спирт 96 % - хлороформ – аммиака раствор концентрированный 25 % (3:1:2) и хроматографировать восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет 10 см от линии старта, пластинку вынуть из камеры, высушить на воздухе в течение 10 минут, опрыскать 0,2 % раствором нингидрина в спирте 96 % и выдержать в сушильном шкафу при температуре от 100 до 105 °С в течение 2 минут.

На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительного пятна, соответствующего по

положению пятну на хроматограмме стандартного раствора Б. Оценить его содержание путем сравнения совокупности его величины и интенсивности окраски с пятном на хроматограмме стандартного раствора Б (2-аминоэтанола – не более 0,1 %).

Количественное определение. Количественное определение таурина в приготовленных растворах проводили методом потенциметрического титрования. Согласно методике, брали 5 мл испытуемого образца и помещали в колбу, прибавляли 25 мл воды, 5,0 мл формалина и титровали 0,1 М раствором натра едкого, определяя точку эквивалентности потенциметрически. Параллельно проводили контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натра едкого соответствует 0,01252 г таурина, содержание которого в 1 мл препарата должно соответствовать пределам от 0,0380 до 0,0420 г.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ С ТАУРИНОМ И ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ В

3.1 Описание технологического процесса получения высокоочищенного таурина

Достаточная степень чистоты субстанции, которая является основным лекарственным веществом, входящим в состав глазных капель, является обязательным требованием при принятии решения о включении субстанции в данную лекарственную форму.

В рамках данного исследования для разработки составов модельных смесей глазных капель была использована высокоочищенная субстанция таурин, произведенная на ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ», с количественным содержанием 99,8 %.

Процесс доочистки исходного сырья - таурина (китайского производителя) осуществлялся на участке синтеза активных фармацевтических субстанций ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ».

Основные технологические стадии проводились в контролируемых зонах «К» (класс чистоты по ГОСТ ISO 9) и помещениях класса чистоты «D» (класс чистоты по ГОСТ ISO 8).

Исходный образец таурина на входном контроле качества был проанализирован на содержание примесей и основного вещества методами, описанными в ГФ XIII. Согласно заключению отдела контроля качества количественное содержание таурина в исходном сырье составило 94,5%.

Процесс очистки субстанции до требуемых показателей (содержание основного вещества – не менее 99,0%) проводили методом перекристаллизации водного раствора таурина по технологии, предложенной к опробации на ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ». Технологическая схема доочистки таурина представлена на рисунке 3.1.

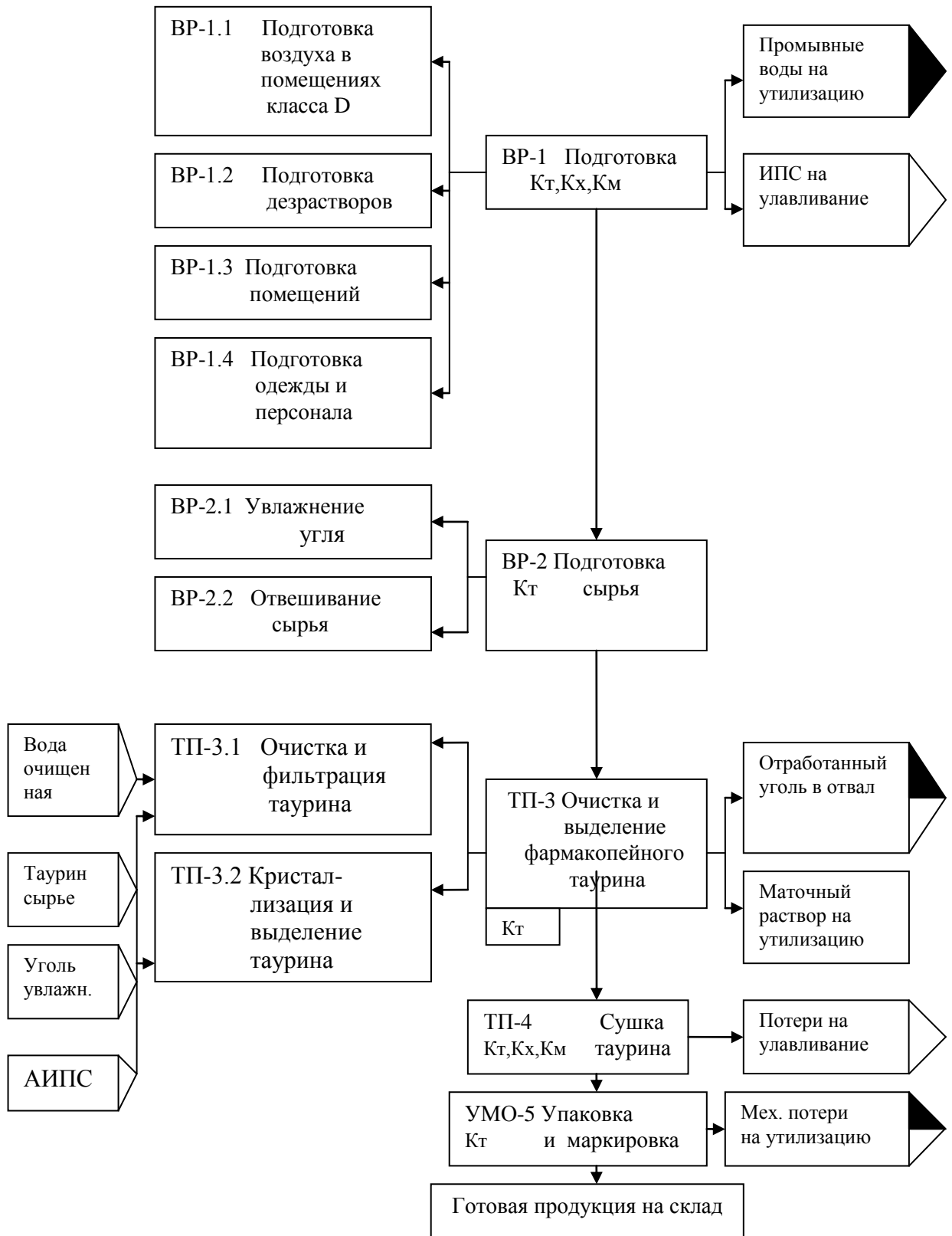


Рис. 3.1 Технологическая схема получения высокоочищенной субстанции таурин методом перекристаллизации в водном растворе

K_T , K_X и K_M – контроль технологический, химический и микробиологический, соответственно.

Изложение технологического процесса доочистки субстанции таурин

Стадия ВР 1. Подготовка производства. Все операции, проводимые на данной стадии, направлены на приведение производства, включая систему водоподготовки, в соответствие с предъявляемыми требованиями.

Стадия ВР-2. Подготовка сырья. Данная стадия предназначена для подготовки угля активированного осветляющего и взвешивания регламентного количества сырья на одну партию. Метод подготовки угля активированного заключается в его предварительном увлажнении, для предотвращения пылеобразования и контаминации полупродуктов частицами угольной пыли при ведении технологических процессов доочистки таурина.

Стадия ТП-3. Очистка и выделение фармакопейного таурина. Эта стадия осуществляется в два этапа.

1. Операция по очистке и фильтрации таурина

В реактор объемом 630л загружают очищенную воду и технический таурин при перемешивании. Нагревают массу до температуры 68-72⁰С, контроль температуры по преобразователю с цифровой индикацией. Выдерживают массу при температуре 68-72⁰С до полного растворения таурина. Затем загружают уголь активированный увлажненный и перемешивают массу с углем 10 минут. По окончании перемешивания массу отфильтровывают от угля сначала на друк-филтре, а затем через мембранный фильтр в промежуточные емкости. В каждую емкость загружают для осаждения продукта абсолютированный изопропиловый спирт.

2. Операция кристаллизации таурина

Реакционную массу оставляют для самоохладения на 6 час и далее кристаллизуют в холодильной камере при температуре 5-9⁰С не менее 18 час. По окончании кристаллизации полупродукт направляют на фуговку. Отфуговывают массу на центрифуге, осадок промывают изопропиловым

спиртом и отжимают до прекращения отделения фильтрата. Полученный сырой продукт направляют на сушку.

Стадия ТП-4. Сушка фармакопейного таурина. Сырой продукт рассыпают на лотки и сушат в сушилках под вакуумом 0,7-0,9 кгс/см² при температуре 55-60⁰ С не менее 3 часов. По истечении указанного времени отбирают пробу для определения доли летучих веществ и содержания остаточных органических растворителей. Потеря в массе при высушивании должна составлять не более 0,2%. Содержание остаточного растворителя – изопропилового спирта должно составлять не более 0,5%. В случае несоответствия, сушку продукта продолжают.

После получения положительного результата по показателю «Потеря в массе при высушивании» отбирают пробу на все качественные показатели соответствия всем требованиям НД. Субстанцию оставляют на самоохлаждение, затем ссыпают в чистую сухую тару, маркируют и предъявляют на контроль ОКК по всем показателям согласно спецификации на готовую продукцию.

Стадия УМО-5. Упаковывание и маркирование. Субстанцию таурин соответствующую всем качественным показателям НД расфасовывают по 5,0 кг, или по 10,0 кг, или по 25,0 кг в двойные полиэтиленовые пакеты. Пакеты запаивают, вкладывают их в пустые барабаны картонные навивные, или в ящик из гофрокартона, или в мешки бумажные четырехслойные. Наклеивают транспортную этикетку на каждое товарное место, складировать на поддоны. При положительном заключении на серию Уполномоченного лица производителя лекарственных средств отгружают продукцию на склад для последующей отгрузки потребителю.

Материальный баланс процесса доочищения субстанции таурин по предложенной технологии приведен в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Материальный баланс производства высокоочищенной субстанции таурин
(по одной серии)

| Израсходовано | | Получено | |
|-------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| Наименование | Количество, кг | Наименование | Количество, кг |
| 1. Вода очищенная | 358 | 1. Таурин (субстанция) | 115,0 |
| 2. Таурин технический | 120 | 2. Осадок отработанного угля | 1,95 |
| 3. Спирт изопропиловый | 149,34 | 3. Спирт изопропиловый в атмосферу | 6,49 |
| 4. Уголь активированный | 1,5 | 4. Маточный раствор на утилизацию | 495,74 |
| | | 5. Механические потери | 9,66 |
| И Т О Г О | 628,84 | И Т О Г О | 628,84 |

Контроль производства и управление технологическим процессом приведены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Перечень важнейших контрольных точек технологических процессов доочищения таурина

| 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 воздуха | Воздух производственных помещений (зоны К) | Температура Относительная влажность | зима 15-21 °С лето 16-27 °С 40-70 % | РДИ 42-505-00 1 раз в сутки | Начальник смены в журнале «Контроль параметров воздушной среды» |
| | Воздух производственных помещений класса чистоты D | Содержание микроорганизмов | В 1 м ³ воздуха не более 500 колоний микроорганизмов, наличие спорных микроорганизмов не допускается. | 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 |
| | | 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 1.3-1 Подготовка производственных помещений класса | Поверхности помещений | Содержание микроорганизмов | Не более 10 колоний микроорганизмов на 30 см ² поверхности. | Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 | ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--|---|--|---|--|
| чистоты D | | | | МУК 4.2.734-99 График отбора проб | исследований |
| КТ ВР 1.3-2 Подготовка оборудования в производственных помещений 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 1.3-3 Подготовка оборудования, расположенного в производственных помещениях | Смывы с поверхностей и частей оборудования, контактирующих с продуктом | Наличие действующего вещества от предыдущего продукта | Отсутствие | Физико-химический, методика на конкретное вещество При переходе с одного лекарственного средства на другое | Химик (лаборант) ОКК в журнале регистрации смывов с оборудования |
| КТ ВР 1.3-4 Подготовка пластиковых емкостей для транспортирования воды очищенной | Смывы с внутренних поверхностей емкостей | Наличие моющих средств | Отсутствие | Химический, после проведения генеральной санитарной обработки | Химик (лаборант) ОКК в протоколе анализа смывов |
| КТ ВР 1.3-5 Технологические шланги | Промывная вода с внутренних поверхностей шлангов | Наличие пероксида водорода | Отсутствие | Химический, проведения технологической генеральной санитарной обработки | |
| КТ ВР 1.4-1 Подготовка персонала, работающего в помещениях класса чистоты D | Руки персонала | 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 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--|--|-------------------------------------|---|--|
| 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 Подготовка активированного угля | Загружаемое сырье | Количество загружаемого сырья: - уголь активированный, кг - вода очищенная на увлажнение, л - вода очищенная на промывку, л | 15,0 80,0 10,0 | Весы Мерная емкость Каждая технологическая операция | Аппаратчик синтеза, начальник смены в маршрутном листе |
| | Подготовка активированного угля Реактор Р-4 | Температура смеси, °С Время выдержки, мин | От 70 до 80 От 30 до 40 | Приборы щита Каждая технологическая операция | Аппаратчик синтеза, начальник смены в маршрутном листе |
| КТ ВР 2.1-2 Взвешивание влажного активированного угля на партию | Весы В-5 | Предел погрешности измерений, г в интервале: - от 0,1 до 2,5 кг; - от 2,5 до 10,0 кг; - от 10,0 до 15,0 кг | ± 5 ± 10,0 ± 15,0 | Каждое взвешивание | Начальник смены |
| КТ ВР 2.1-3 Взвешивание | Полиэтиленовые пакеты | Количество угля активированного | 1,9 | Весы Каждая | Аппаратчик синтеза, начальник смены |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|-------------------|--|--|---|--|
| влажного активированного угля на партию | | увлажненного на одну технологическую партию, кг | | технологическая операция | в маршрутном листе |
| КТ ВР 2-2 Взвешивание таурина на партию | 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 Очистка и выделение фармакопейного таурина | | | | | |
| КТ ТП 3.1-1 Очистка таурина | Загружаемое сырье | Количество загружаемого сырья: -изопропиловый спирт абсолютированный, л - вода очищенная, л - таурин, кг - уголь увлажненный | 110,0 210,0 55,5 0,8 | Визуально Мерное стекло Весовой Весы Каждая партия технологическая | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | Нагрев массы | Температура смеси, °С | От 68 до 72 | Приборы по месту (цифровое табло), приборы в щитовой (диаграмма) Каждая партия технологическая | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|--|---|--|--|
| | Выдержка массы | Температура смеси, °С Время выдержки, ч | От 68 до 72 До полного растворения | Приборы по месту (цифровое табло), приборы в щитовой (диаграмма) Визуально Каждая партия технологическая | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | Загрузка угля увлажненного | Температура смеси, °С Количество, кг | От 68 до 72 0,8 | Приборы по месту (цифровое табло), приборы в щитовой (диаграмма), весы | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | Выдержка массы с углем при перемешивании | Температура смеси, °С Время выдержки, мин | От 68 до 72 10 | Приборы по месту (цифровое табло), приборы в щитовой (диаграмма) Визуально Каждая партия технологическая | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| КТ ТП 3.1-2 Фильтрация ДФ-1, МФ-2, Е 1-4 | Фильтрат Емкость с первой порцией фильтрата | Качество фильтрации Цветность фильтрата | Отсутствие наличия угля в фильтрате Менее эталона ВУ 4 | Визуально Визуально, ГФ XIII | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | Фильтрат Емкость с последней порцией фильтрата | Качество фильтрации | Отсутствие наличия угля в фильтрате | Визуально | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|--------------------------------|---|--|---|--|
| | Загружаемое сырье на осаждение | Количество изопропилового спирта абсолютированного, л | 110,0 | Визуально Мерное стекло Каждая технологическая партия | Аппаратчик синтеза в протоколе производства партии |
| КТ ТП 3.2-1 Кристаллизация ХК-1 | Самоохлаждение массы в Е 1-4 | Температура, °С | от +13 до + 25 | Приборы по месту (цифровое табло), приборы в щитовой (диаграмма) Визуально Каждая технологическая партия | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | | Время выдержки, ч | не менее 6 | | |
| | Кристаллизация массы в Е 1-4 | Температура, °С Время выдержки, ч | от + 5 до + 9 не менее 18 | | |
| КТ ТП 3.2-2 Выделение Центрифуга ЦФ- 1 | Загружаемый полупродукт | Количество загружаемого полупродукта на фуговку | Не более 2/3 по высоте ротора при равномерном распределении по диаметру корзины центрифуги | Визуально Каждая технологическая партия | |
| | Фуговка | Время фуговки, мин | 20 | | |
| | Загружаемое сырье на промывку | Количество изопропанола, л | 10,0 | | |
| | Фуговка после промывки массы | Время фуговки, ч | Не менее 1 | | |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|--|--|---|
| КТ ТП 3.2-3 Взвешивание отфугованного полупродукта | 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 | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| ТП 4 Сушка таурина | | | | | |
| КТ ТП 4-1 Сушка Сушилка вакуумная СШ-1 | Сушка под вакуумом | Температура, °С Вакуум, кгс/ см ² Время сушки, ч | от 55 до 60 от 0,7 до 0,9 не менее 3 | СШ-1 Приборы на щите (цифровое табло) и в щитовой (диаграмма) Мановакуумметр Часы Каждая техно- логическая партия | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |
| | Высушенный полупродукт на лотках | Потеря в массе при высушивании, % | Не более 0,2 | Физико- химический метод, ГФ XIII, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Остаточный органический растворитель, % | Изопропиловый спирт не более 0,5 | Физико- химический метод, ГХ, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | Самоохлажден ие полупродукта на лотках | Время самоохлаждения, мин | от 40 до 60 | Часы Каждая техно- логическая партия | Аппаратчик синтеза, начальник смены в протоколе производства партии. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---------------------------|---|--|---|---|
| КТ ТП 4-2 Контейнеры с высушенным полупродуктом | Высушенный полупродукт | Механические включения: - темные точки размером от 0,2 до 0,5 мм - темные ворсинки длиной более 1 мм - частицы размером более 0,5 мм | не более 6 не более 3 отсутствие | Визуально, в соответствии с методикой фирмы Каждая техно- логическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Внешний вид | кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы без запаха | Органолептически, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК, инженер по качеству ООК в протоколе производства партии. |
| | | Растворимость | растворим в воде и 0,1М р-ре хлористоводородной к-ты, практически не растворим в спирте 96% и хлороформе | Физико-химический метод, ФСП на Таурин, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Подлинность | Соответствие ФСП на таурин | ИК- спектроскопия, качественная реакция на первичную аминогруппу, характерная реакция на сульфаты, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Прозрачность раствора | 4-х % раствор субстанции в воде должен быть прозрачным | ГФ XIII, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|---|---|--|--|---|
| | | Цветность раствора | 4-х % раствор субстанции в воде должен быть бесцветным | | |
| | | pH | от 4,80 до 5,60 (4 % раствор) | Потенциометрически, ГФ XIII, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Посторонние примеси, % 2-аминоэтанол | не более 0,1 | ТСХ, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | 2-аминоэтилсерная кислота | не более 0,2% | | |
| | | Сульфаты, % | Не более 0,025 | Физико- химический метод, ГФ XIII, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |
| | | Тяжелые металлы, % | Не более 0,001 | | |
| | | Потеря в массе при высушивании, % | не более 0,20 | | |
| | | Остаточный органический растворитель (изопропиловый спирт), % | не более 0,5 | | |
| | | Количественное определение | не менее 99,0 и не более 101,0 в пересчете на сухое вещество | Титрование, каждая технологическая партия | Химик (лаборант) ОКК в протоколе производства партии. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|---|--|--|--|--|
| | | Микробиологическая чистота | Требования категория 1.2б | Микробиологический метод, каждая технологическая партия ГФ XIII, | ЦГиЭ в Белгородской области, в протоколе лабораторных исследований. Начальник ОКК в паспорте качества |
| КТ ТП 4-3 Взвешивание высушенного с партии полупродукта | Весы В-1/2 | Предел погрешности измерений, г в интервале: - от 1 до 25 кг вкл.; - св. 25 до 100 кг вкл.; - св. 100 до 150 кг вкл. | ± 50 ± 100 ± 150 | Каждое взвешивание | Начальник смены В протоколе упаковки |
| УМО 5 УПАКОВЫВАНИЕ И МАРКИРОВАНИЕ | | | | | |
| КТ УМО 5.1-1 Фасовка полупродукта | 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. | $\pm 10,0$ $\pm 20,0$ $\pm 30,0$ $\pm 40,0$ $\pm 30,0$ | Каждое взвешивание | Начальник смены В протоколе упаковки серии |
| КТ УМО 5.1-1, 5.1-2 Маркирование этикеток | Товарная этикетка, Транспортная этикетка | Маркировка | В соответствии с ФСП на таурин | Каждое тарное место товарной серии | Начальник смены, химик в протоколе упаковки серии. |

Таким образом, данный способ доочистки согласно предложенной технологии для исходной субстанции таурин китайского производителя, содержащей посторонние примеси, позволяет получить высокоочищенный фармакопейный продукт, свободный от органических, и механических примесей содержанием основного вещества 99,8%.

3.2 Разработка составов и технологии модельных смесей глазных капель на основе высокоочищенной субстанции таурин с витаминами группы В.

В главе 1 были приведены требования, предъявляемые к лекарственной форме – глазные капли. К ним относятся: стерильность, изотоничность, изогидричность, изотоничность, отсутствие механических включений, пролонгированное действие. Для достижения требований ГФ 13 в состав разрабатываемой лекарственной формы необходимо введение вспомогательных веществ.

В ходе разработки состава глазных капель с витаминами группы В было предложено 3 модельных смеси, содержащих высокоочищенную субстанцию таурин и витамины В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксина гидрохлорид) и В₁₂ (цианокобаламин), пролонгаторы-загустители ПЭГ 4000 и Коллидон 25, и консервант бензалкония хлорид. Составы модельных смесей приведены в таблице 3.3

Таблица 3.3

Составы модельных смесей глазных капель с таурином очищенным и витаминами группы В

| № п/п модельной смеси | Состав модельной смеси, г/л | | | | | | |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------|-------------|--------|
| | Таурин | Витамин В ₂ | Витамин В ₆ | Витамин В ₁₂ | ПЭГ 4000 | Коллидон 25 | БАХ |
| 1 | 40,000 | 0,2500 | - | - | 20,000 | 20,000 | 0,1000 |
| 2 | 40,000 | - | 0,2500 | - | 20,000 | 20,000 | 0,1000 |
| 3 | 40,000 | - | - | 0,2500 | 20,000 | 20,000 | 0,1000 |

3.2.1 Приготовление модельной смеси № 1 глазных капель с рибофлавином (витамином В₂)

В стеклянную емкость, объемом 1 литр загружали 85% от прописи воды для инъекций, включали перемешивающее устройство и загружали навеску рибофлавина (данный витамин вводили в раствор первым, в силу его слабой растворимости в воде). Перемешивали содержимое емкости до полного растворения рибофлавина (визуально следили за полным растворением рибофлавина – ярко-желтое окрашивание раствора).

После этого вносил в полученный раствор навеску тауина и снова перемешивали до его полного растворения. Далее небольшими порциями, при включенной мешалке, вносили в раствор сначала колидон, затем, также порциями – ПЭГ-4000. Каждую последующую порцию коллоидона и ПЭГа загружали только после полного растворения предыдущей.

Навеску бензалкония хлорида брали в стеклянном бюксе (из-за высокой гигроскопичности), в котором затем ее растворяли в воде для инъекций. После полного растворения консерванта, полученный раствор количественно переносили в емкость с ранее полученным раствором и перемешивали. После отключения перемешивающего устройства, доводили общий объем водой инъекционной до требуемого, согласно прописи.

3.2.2 Приготовление модельной смеси № 2 глазных капель с пиридоксин гидрохлоридом (витамином В₆).

В стеклянную емкость, объемом 1 литр загружали 85% от прописи воды для инъекций, включали перемешивающее устройство и загружали навеску таурина, перемешивали содержимое емкости до полного его растворения. После этого вносил в полученный раствор навеску пиридоксина гидрохлорида и снова перемешивали до его полного растворения. Далее небольшими порциями, при включенной мешалке,

вносили в раствор сначала колидон, затем, также порциями – ПЭГ-4000. Каждую последующую порцию коллоидона и ПЭГа загружали только после полного растворения предыдущей.

Навеску бензалкония хлорида брали в стеклянном бюксе (из-за высокой гигроскопичности), в котором затем ее растворяли в воде инъекционной. После полного растворения консерванта, полученный раствор количественно переносили в емкость с ранее полученным раствором и перемешивали. После отключения перемешивающего устройства доводили общий объем водой для инъекций до требуемого, согласно прописи.

3.2.3 Приготовление модельной смеси №3 глазных капель с цианокобаламином (витамином В₁₂).

Данную модельную смесь готовили по аналогии с модельной смесью № 1, учитывая слабую растворимость цианокобаламина в воде, его, как и рибофлавин, вводили в раствор первым и визуально следили за его полным растворением по характерной ярко розовой окраске. В процессе приготовления раствора отклонений не было выявлено, все компоненты в растворе растворились полностью.

В конце приготовления модельные смеси №2 и №3 вновь перемешивали и фильтровали. Затем, производили розлив и укупорку полученных глазных капель. Ввели их стерилизацию автоклавированием при температуре 120° С и давлении 1,1мПа в течение 8мин.

После стерилизации провели стандартизацию соответственно для полученных растворов модельных смесей №2 и №3 по основным показателям, предъявляемым к глазным каплям согласно ГФ XIII: изотоничность, изогидричность, и вязкость.

В большинстве случаев дискомфортные явления при использовании глазных капель обусловлены несоответствием их осмотического давления и значения рН таковым в слезной жидкости. В норме слезная жидкость имеет

осмотическое давление, такое же, как плазма крови и как изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида. Желательно, чтобы и глазные капли имели такое осмотическое давление. Допускаются отклонения и показано, что глазные капли вызывают неприятные ощущения при концентрациях от 0,7 до 1,1%.

Иногда в офтальмологической терапии назначаются гипертонические глазные капли, т.к. они оказывают более быстрое действие, особенно антимикробное. Но гипертонические глазные капли плохо переносятся детьми и этот фактор является важным при выборе глазных капель для лечения заболеваний в детской офтальмологии.

На комфортность глазных капель большое влияние оказывает значение рН. Большинство глазных капель имеет рН в пределах 4,5 – 9. Оптимальное значение рН – 7,4. При значениях рН > 9 и < 4,5 глазные капли вызывают при закапывании сильное слезотечение, боль, и жжение.

Определение рН растворов модельных смесей. Разработанные составы глазных капель модельных смесей №2 и №3 создают величину рН в пределах от 5,5 до 7,0. Такие показания вполне укладываются в рекомендуемые значения, согласно требованиям ГФ XIII для данной величины.

Определение осмотического давления растворов модельных смесей. Осмотическое давление конкретных глазных капель складывается из значений осмотических давлений всех входящих в его состав компонентов. Расчет осмолярности проводили по формуле (1) (см. главу 2).

Расчетное осмотическое давление модельной смеси №1 составляет (мОсм):

| | |
|-------------------------------|---|
| Таурин - | $40 \times 1 \times 1000 / 125,15 = 319,6$ |
| Витамин В ₂ - | $0,25 \times 1 \times 1000 / 376,36 = 0,66$ |
| ПЭГ 4000 - | $20 \times 1 \times 1000 / 4000 = 5,0$ |
| Колидон 25 - | $20 \times 1 \times 1000 / 25000 = 0,8$ |
| Бензалкония хлорид – | $0,1 \times 2 \times 1000 / 360 = 0,56$ |
| Общая осмолярность раствора - | 326,62. |

Расчетное осмотическое давление модельной смеси № 2 составляет (мОсм):

| | |
|-------------------------------|---|
| Таурин - | $40 \times 1 \times 1000 / 125,15 = 319,6$ |
| Витамин В ₆ - | $0,25 \times 1 \times 1000 / 205,64 = 1,22$ |
| ПЭГ 4000 - | $20 \times 1 \times 1000 / 4000 = 5,0$ |
| Колидон 25 - | $20 \times 1 \times 1000 / 25000 = 0,8$ |
| Бензалкония хлорид – | $0,1 \times 2 \times 1000 / 360 = 0,56$ |
| Общая осмолярность раствора - | 327,18. |

Осмотическое давление модельной смеси № 3 составляет (мОсм):

| | |
|-------------------------------|---|
| Таурин - | $40 \times 1 \times 1000 / 125,15 = 319,6$ |
| Витамин В ₁₂ - | $0,25 \times 1 \times 1000 / 1355,4 = 0,18$ |
| ПЭГ 4000 - | $20 \times 1 \times 1000 / 4000 = 5,0$ |
| Колидон 25 - | $20 \times 1 \times 1000 / 25000 = 0,8$ |
| Бензалкония хлорид – | $0,1 \times 2 \times 1000 / 360 = 0,56$ |
| Общая осмолярность раствора - | 326,14. |

Как показывают расчеты, общее осмотическое давление ингредиентов, входящих в состав всех модельных смесей, вполне соответствуют осмотическому давлению физиологического раствора натрия хлорида. Осмотические показатели слезной жидкости, плазмы крови и 0,9% раствора натрия хлорида близки и составляют 286-308 мОсм. Следовательно, данный состав не нуждается в добавлении натрия хлорида.

Определение вязкости растворов модельных смесей. Вязкость растворов модельных смесей из-за введения в их состав высокомолекулярных веществ (продлонгаторов) определялась методом вискозимитрии, согласно ОФС. Вязкость по ГФ XIII. Показатели вязкости модельных смесей оказались в интервале от 12,0 до 15,0 сСт. Данные значения вполне соответствуют

ожидаемым, поэтому модельные смеси №2 и №3 способны обладать пролонгирующим эффектом при их применении.

Количественное определение таурина. Содержание таурина в модельных смесях №2 и №3 определяли согласно методу потенциометрического титрования, описанному в главе 2. Согласно полученным данным, среднее значение содержания таурина в растворах глазных капель модельной смеси №2 составило 0,0402 г/мл, а содержание таурина в растворах глазных капель модельной смеси №3 составило 0,0414 г/мл. Данные результаты свидетельствует о том, что после приготовления модельных смесей количество таурина, содержащегося в растворах глазных капель соответствует выбранному составу.

Сопутствующие примеси. 2-аминоэтанол. Хроматограммы с испытуемыми образцами представлены на рисунках 3.1, 3.2 и 3.3.

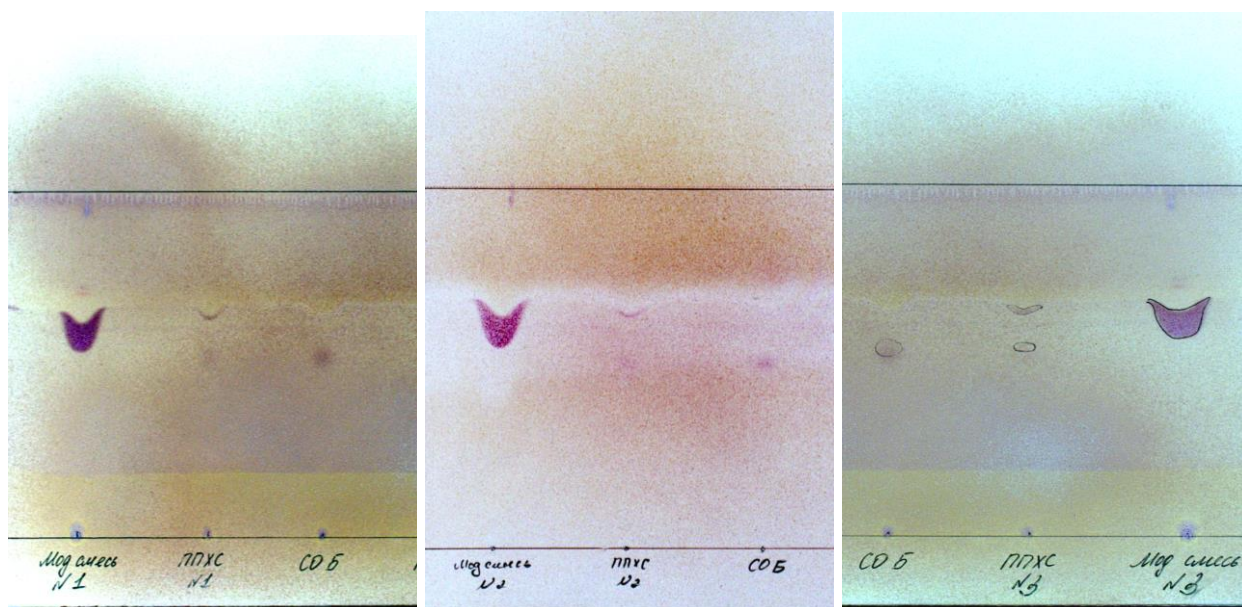


Рис. 3.1 Сопутствующие примеси мод. смесь №1 Рис.3.2 Сопутствующие примеси мод. смесь №2 Рис. 3.3 Сопутствующие примеси мод. смесь №3

Обозначения на хроматограммах: ППХС – раствор для проверки пригодности хроматографической системы, СОБ – раствор стандартного образца, мод. Смесь – раствор испытуемого образца.

Определение примеси 2-аминоэтанол методом ТСХ в приготовленных растворах модельных смесей показало, что во всех образцах содержание данной примеси составляет менее 0,1 %, что соответствует требованиям, предъявляемым по данному показателю для разработанных составов глазных капель.

В результате проведенных работ была предложена технологическая схема получения глазных капель с очищенным таурином и витаминами группы В (рисунок 3.4).

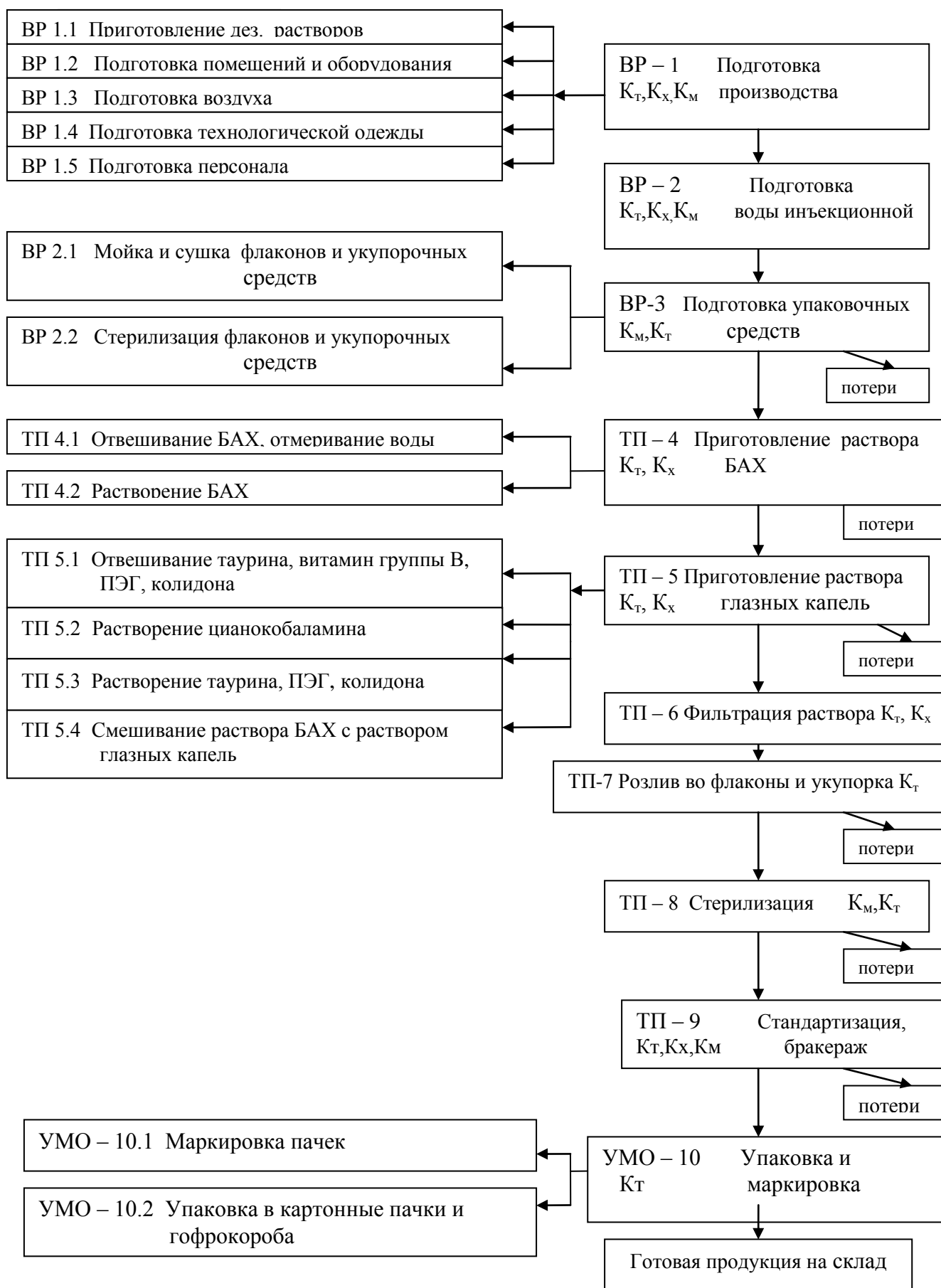


Рис. 3.4 Технологическая схема производства глазных капель с таурином и витамином группы В

Изложение технологического процесса приготовления глазных капель с таурином и витамином группы В

При производстве стерильной продукции предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации препарата микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Все технологические операции проводят в категорированных по чистоте помещениях. Критические операции осуществляются в зонах А и В. Подготовка сырья и материалов проводят, соответственно, в помещениях класса С и Д. Оборудование, инженерные системы, одежда персонала должны соответствовать предъявляемым требованиям к производствам по изготовлению стерильных лекарственных форм.

ТП – 4. Приготовление раствора БАХ. Из мерника воды для инъекций в емкость для приготовления раствора бензалкония хлорида загружают воду инъекционную в количестве 10 литров. На весах аналитических отвешивают БАХ в количестве 0,0100 кг в чистую сухую тару и загружают в емкость для приготовления раствора бензалкония хлорида при включенной мешалке. Перемешивают раствор до полного растворения бензалкония хлорида. Проводят стандартизацию раствора по показателям «прозрачность» и «отсутствие видимых механических включений». После подтверждения соответствия раствор БАХ передают на стадию приготовления раствора глазных капель.

ТП – 5. Приготовление раствора глазных капель. Из мерника воды для инъекций в реактор для приготовления раствора глазных капель загружают воду в количестве 40 литров. На весах технических отвешивают отдельно в чистую сухую тару: таурин в количестве – 4,000 кг, ПЭГ 4000 – 2,000 кг и Колидон 25 – 2,000 кг. На весах аналитических отвешивают: цианокобаламин – 0,0250 кг, ПЭГ – 4000.

В реактор при включенной мешалке загружают все отвешенные компоненты, начиная с Колидона и ПЭГ, перемешивают раствор до полного растворения всех компонентов, затем добавляют цианокобаламин и таурин, догружают в реактор воду инъекционную по объему до 100 литров и перемешивают раствор до полного растворения всех компонентов в реакторе. Передают раствор глазных капель на фильтрацию от механических включений и далее, на стерилизующую фильтрацию.

ТП – 6. Фильтрация раствора глазных капель. Фильтрация раствора глазных капель проводится в 2 этапа и включает в себя стадию предварительной фильтрации через глубинный фильтр для понижения количества загрязняющих частиц и стадию стерилизующей фильтрации с применением мембранного фильтра 0,2 мкм. Отфильтрованный раствор контролируют по показателям «отсутствие видимых механических включений», «количественное содержание таурина, витамина группы В, БАХ» и «рН».

ТП – 7. Розлив во флаконы и укупорка. После положительных результатов межоперационного контроля отфильтрованный раствор глазных капель разливается во флаконы из нейтрального стекла по 10 мл на установке автоматического розлива, далее укупоривается на машине для укупорки флаконов и подается на стадию стерилизации.

ТП – 8. Стерилизация глазных капель. Стерилизация флаконов с глазными каплями проводится паром под давлением при 120 °С в течение 8 мин в автоклаве. (ГФ-13).

ТП – 9. Стандартизация и бракераж. На данной стадии проводится отбраковка продукции и ее стандартизация по всем показателям согласно требованиям НД на лекарственный препарат и ГФ XIII. После положительного заключения флаконы с раствором глазных капель передают на стадию маркировки и упаковки.

УМО - 10. Упаковка и маркировка. Флаконы с глазными каплями маркируют на линии этикетирования (ГФ-14) и далее на упаковочном столе (ГФ-15) вручную упаковывают в предварительно промаркированные пачки картонные, куда вкладывают инструкцию по применению препарата.

Затем пачки картонные упаковывают в групповую тару - ящики из гофрокартона и маркируют их по ГОСТ17768-90. Упакованную серию продукции отправляют на склад карантинного хранения, часть продукции отбирают для арбитража. После подписания уполномоченным лицом декларации о соответствии готовая продукция передается на склад отгрузки потребителю. Материальный баланс по производству глазных капель с таурином и витамином группы В представлен в таблице 3.4

Таблица 3.4

Материальный баланс

объем серии – 100 л (10 000 флаконов по 10 мл)

| Израсходовано | | Получено | |
|-----------------------|----------------|----------------------------|----------------|
| Наименование продукта | Количество, кг | Наименование продукта | Количество, кг |
| 1. Таурин | 4 | 1. Глазные капли (раствор) | 99,0 кг |
| 2. Цианокобаламин | 0,0250 | 2. Потери | |
| 3. ПЭГ 4000 | 2 | Бракераж (бой, сколы) | 0,8 кг |
| 4. Колидон 25 | 2 | Механические потери | 0,2 кг |
| 5. БАХ | 0,0100 | | |
| 6. Вода инъекционная | 91,965 | | |
| Итого: | 100 кг | Итого: | 100 кг |

3.3 Изучение стабильности модельных смесей глазных капель.

Изучение предполагаемого срока годности разработанных модельных смесей глазных капель – 2 года, проводили методом «ускоренного старения» в климатической камере при температуре 60° С, в течение 46 суток. Согласно ГФ 13 испытания стабильности методом «ускоренного старения» – испытания, проводимые при повышенной температуре с целью установления

или подтверждения срока годности лекарственного средства. 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.

Так же, в ходе работ по установлению срока годности и норма качества были проведены исследования по изучению стабильности разработанных составов и в естественных условиях.

В результате данных по наблюдениям образцов модельной смеси №1 на сроке хранения 3 месяца было отмечено, что рибофлавин выпадает частично в осадок.

В связи с данными наблюдениями был проведен эксперимент, в котором приготовленный раствор модельной смеси нагревали до температуры 85-90°C, при этом наблюдалось полное растворение рибофлавина в растворе, а при остывании до комнатной температуры он снова выпадал в осадок.

Поэтому, учитывая плохую растворимость рибофлавина, модельная смесь №1 была выведена из эксперимента, а дальнейшие исследования, в том числе по изучению сроков годности в условиях укоренного изучения стабильности, принимали участие модельные смеси №2 и №3.

Результаты органолептического контроля модельных смесей № 2 и № 3 с таурином и витаминами В₁₂ и В₆ в процессе изучения стабильности методом «ускоренного старения» и в естественных условиях приведены в таблице 3.5.

Таблица 3.5

Органолептический контроль модельных смесей №2 и №3 глазных капель с В₁₂ и В₆ при хранении

| № серии модельной смеси | Состав модельной смеси | Требования по НД к внешнему виду препарата | Результаты наблюдения | | Сроки наблюдения |
|-------------------------|---|---|------------------------------------|-------------------------|------------------|
| | | | В условиях искусственного старения | В естественных условиях | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Серия № 1 | Глазные капли с таурином и витамином В6 | Раствор должен быть прозрачным и бесцветным | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 9 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 12 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 18 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 24 месяца |
| Серия № 2 | Глазные капли с таурином и витамином В6 | Раствор должен быть прозрачным и бесцветным | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 9 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 12 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 18 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 24 месяца |
| Серия № 3 | Глазные капли с таурином и витамином В6 | Раствор должен быть прозрачным и бесцветным | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 9 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 12 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 18 месяцев |
| | | | Не соответствует | Не соответствует | 24 месяца |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------|--|---|---------------|---------------|------------|
| Серия № 1 | Глазные капли с таурином и витамином В12 | Раствор должен быть прозрачным и иметь светло-розовую окраску | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 9 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 12 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 18 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 24 месяца |
| Серия № 2 | Глазные капли с таурином и витамином В12 | Раствор должен быть прозрачным и иметь светло-розовую окраску | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 9 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 12 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 18 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 24 месяца |
| Серия № 3 | Глазные капли с таурином и витамином В12 | Раствор должен быть прозрачным и иметь светло-розовую окраску | Соответствует | Соответствует | 3 месяца |
| | | | Соответствует | Соответствует | 6 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 9 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 12 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 18 месяцев |
| | | | Соответствует | Соответствует | 24 месяца |

Таким образом, сравнивая полученные результаты на различных сроках наблюдения при хранении образцов в естественных условиях и условиях «искусственного старения» серий модельной смеси №2 с витамином В₆ органолептический контроль показал, что в течение срока хранения 6 месяцев все серии этого состава выдерживают требования к внешнему виду, а на сроке хранения 9 месяцев во всех сериях не выдерживается показатель цветность - во всех образцах, содержащих витамин В₆ визуально наблюдается светло-коричневое окрашивание, что говорит о нестабильности в составе таурина при хранении 9 месяцев.

Данные по нестабильности таурина в образцах модельной смеси №2 подтверждены и при проведении анализа на сопутствующие примеси методом ТСХ. На хроматограмме (см. рис. 3.5) отчетливо видно дополнительное пятно на уровне стандартного образца 2-аминоэтанола, Rf пятна более 0,1%.

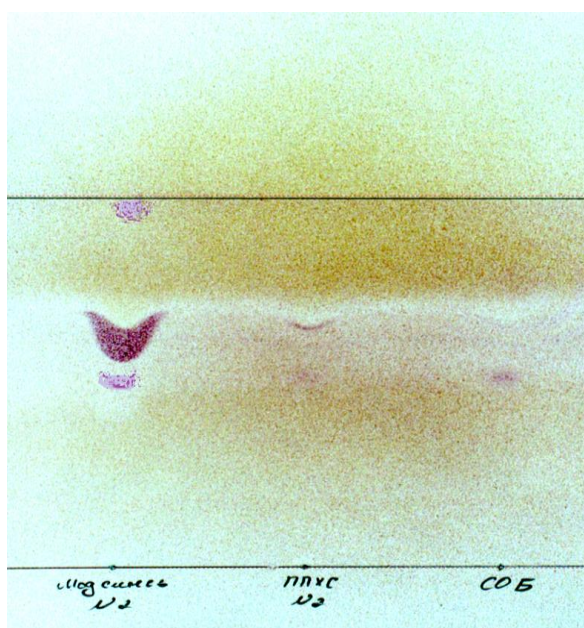


Рис. 3.5 Хроматограмма мод. смесь №2 на сроке хранения 9 месяцев

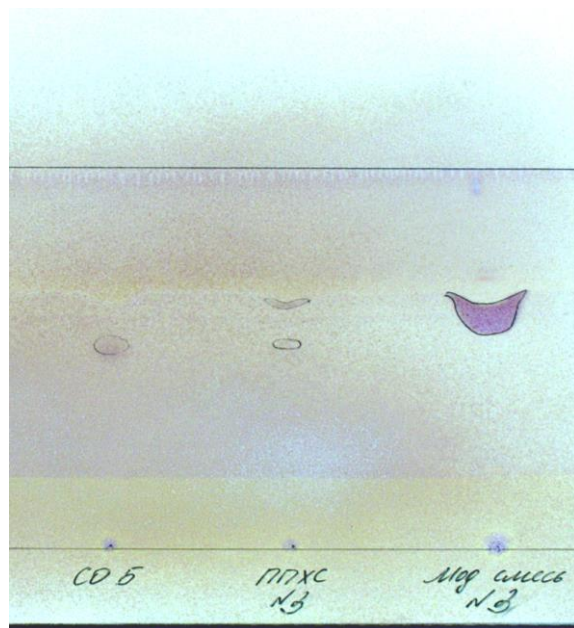


Рис. 3.6 Хроматограмма мод. смесь №3 на последнем сроке хранения

Поэтому, для дальнейшего изучения стабильности были выбраны серии глазных капель модельной смеси №3 с цианокобаламином, так как данные,

приведенные в таблице 3.5 и на рисунке 3.6 свидетельствуют о стабильности всех серий данного состава глазных капель.

Результаты изучения стабильности серий глазных капель модельной смеси № 3 с витамином В₁₂ по показателям: рН, вязкость и посторонние примеси, при хранении в условиях «искусственного старения» приведены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Стабильность серий глазных капель модельной смеси №3 с цианокобаламином
при хранении в условиях «искусственного старения»

| № серии модельной смеси №3 | pH (от 5,5 до 7,0) | Сопутствующие примеси (2-аминоэтанол – не более 0,1%) | Вязкость (от 12,0 до15,0), сСт. | Сроки наблюдения |
|----------------------------------|--------------------------|---|------------------------------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Серия № 1 | 6,15 | Менее 0,1 % | 12,9 | 3 месяца |
| | 6,07 | - // - | 12,8 | 6 месяца |
| | 6,01 | - // - | 12,8 | 9 месяцев |
| | 5,98 | - // - | 12,7 | 12 месяцев |
| | 5,91 | - // - | 12,6 | 18 месяцев |
| | 5,83 | - // - | 12,5 | 24 месяца |
| Серия № 2 | 6,20 | - // - | 12,9 | 3 месяца |
| | 6,05 | - // - | 12,8 | 6 месяца |
| | 5,98 | - // - | 12,7 | 9 месяцев |
| | 5,87 | - // - | 12,6 | 12 месяцев |
| | 5,80 | - // - | 12,6 | 18 месяцев |
| | 5,77 | - // - | 12,5 | 24 месяца |
| Серия № 3 | 6,10 | - // - | 12,8 | 3 месяца |
| | 6,00 | - // - | 12,7 | 6 месяца |
| | 5,96 | - // - | 12,6 | 9 месяцев |
| | 5,82 | - // - | 12,5 | 12 месяцев |
| | 5,77 | - // - | 12,4 | 18 месяцев |
| | 5,72 | - // - | 12,3 | 24 месяца |

Для подтверждения данных, полученных при исследовании стабильности серий глазных капель с таурином и цианокобаламином в условиях «искусственного старения» по показателям, указанным в таблице 3.6, были проведены испытания этих серий, при хранении их в естественных условиях в течении 1 года. Результаты приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Стабильность серий глазных капель модельной смеси №3 с цианокобаламином
при хранении в естественных условиях

| № серии модельной смеси №3 | pH (от 5,0 до 7,0) | Сопутствующие примеси (2-аминоэтанол – не более 0,1%) | Вязкость (от 10,5 до 15,5), сСт. | Сроки наблюдения |
|----------------------------------|--------------------------|---|-------------------------------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Серия № 1 | 6,15 | Менее 0,1% | 12,9 | 3 месяца |
| | 6,10 | - // - | 12,8 | 6 месяца |
| | 6,03 | - // - | 12,8 | 9 месяцев |
| | 5,96 | - // - | 12,7 | 12 месяцев |
| Серия № 2 | 6,20 | - // - | 12,9 | 3 месяца |
| | 6,10 | - // - | 12,8 | 6 месяца |
| | 6,10 | - // - | 12,7 | 9 месяцев |
| | 5,90 | - // - | 12,6 | 12 месяцев |
| Серия № 3 | 6,10 | - // - | 12,8 | 3 месяца |
| | 6,02 | - // - | 12,7 | 6 месяца |
| | 5,95 | - // - | 12,6 | 9 месяцев |
| | 5,84 | - // - | 12,5 | 12 месяцев |

Проведя сравнительный анализ результатов изучения стабильности глазных капель с таурином и цианокобаламином при хранении их в естественных условиях и в условиях «ускоренного старения» было установлено, что растворы всех серий в течение установленного срока годности выдерживают требования, установленные к глазным каплям по показателям рН, вязкость и сопутствующие примеси.

Результаты определения сопутствующих примесей методом ТСХ во всех сериях глазных капель модельной смеси № 3 на последнем сроке наблюдения при их хранении в естественных условиях (срок хранения – 1 год) и в условиях искусственного старения (срок хранения – 24 месяца), оказались в требуемых пределах по данному показателю – содержание примеси 2 маиноэтанола - менее 0,1 %.

Так же, растворы глазных капель всех трех серий модельной смеси № 3 были проанализированы в процессе изучения стабильности по показателю количественное содержание таурина. Результаты приведены в таблицах 3.8 и 3.9 соответственно, для образцов, хранившихся в условиях «искусственного старения» и образцов, хранившихся в естественных условиях.

Таблица 3.8

Количественное определение таурина в глазных каплях
при хранении в условиях «искусственного старения»

| № серии модельной смеси | Объем 0,1 М р-ра Na OH , пошедшего на титрование, мл | Содержание таурина, от 0,0380 до 0,0420, г/мл | Сроки наблюдения |
|-------------------------------|---|---|---------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Серия № 1 | 3,31 | 0,0414 | 3 месяца |
| | 3,28 | 0,0410 | 6 месяцев |
| | 3,25 | 0,0407 | 9 месяцев |
| | 3,20 | 0,0401 | 12 месяцев |
| | 3,17 | 0,0397 | 18 месяцев |
| | 3,14 | 0,0393 | 24 месяца |
| Серия № 2 | 3,29 | 0,0412 | 3 месяца |
| | 3,28 | 0,0410 | 6 месяцев |
| | 3,24 | 0,0406 | 9 месяцев |
| | 3,21 | 0,0402 | 12 месяцев |
| | 3,18 | 0,0398 | 18 месяцев |
| | 3,14 | 0,0393 | 24 месяца |
| Серия № 3 | 3,30 | 0,0413 | 3 месяца |
| | 3,29 | 0,0412 | 6 месяцев |
| | 3,26 | 0,0408 | 9 месяцев |
| | 3,23 | 0,0404 | 12 месяцев |
| | 3,20 | 0,0401 | 18 месяцев |
| | 3,15 | 0,0394 | 24 месяца |

Таблица 3.9

Количественное определение таурина в глазных каплях
в естественных условиях (срок изучения 1 год)

| № серии модельной смеси | Объем 0,1 М р-ра Na OH , пошедшего на титрование, мл | Содержание таурина, от 0,0380 до 0,0420 г/мл | Сроки наблюдения |
|-------------------------------|---|--|---------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Серия № 1 | 3,31 | 0,0414 | 3 месяца |
| | 3,28 | 0,0410 | 6 месяцев |
| | 3,25 | 0,0407 | 9 месяцев |
| | 3,20 | 0,0401 | 12 месяцев |
| Серия № 2 | 3,29 | 0,0412 | 3 месяца |
| | 3,28 | 0,0410 | 6 месяцев |
| | 3,24 | 0,0406 | 9 месяцев |
| | 3,21 | 0,0402 | 12 месяцев |
| Серия № 3 | 3,30 | 0,0413 | 3 месяца |
| | 3,29 | 0,0412 | 6 месяцев |
| | 3,26 | 0,0408 | 9 месяцев |
| | 3,23 | 0,0404 | 12 месяцев |

Таким образом, по результатам, приведенным в таблицах 3.8 и 3.9 установлено, что количественное содержание таурина во всех образцах глазных капель модельной смеси №3 при хранения в условиях «искусственного старения» и естественных условиях практически не меняется. Поэтому, можно сделать вывод, что выбранный состав глазных капель с таурином и цианокобаламином модельной смеси № 3 является стабильным при хранении в течении установленного срока годности.

3.4 Сводные результаты норм качества по итогам изучения стабильности глазных капель с таурином и цианокобаламином.

На основании проведенного изучения показателей качества 3-х серий разработанного состава глазных капель с таурином и цианокобаламином в различные сроки наблюдения при хранении их в различных условиях были установлены нормы качества для глазных капель предложенного состава. Полученные результаты были приведены в сводную таблицу 3.10.

Таблица 3.10

Основные нормы качества

для композитных глазных капель «Циталонг»

| № серии | Внешний вид (прозрачный раствор светло-розовой окраски) | Вязкость (от 12,0 до 15,0), сСт. | Осмотическое давление (308), мОсм | Количественное определение (от 0,0380 до 0,0420), г/мл | рН (от 5,5 до 7,0) | Стерильность |
|---------|---|----------------------------------|-----------------------------------|--|--------------------|--------------|
| 1 | Соответствует | 12,7 | Соответствует | 0,0404 | 6,1 | Стерильно |
| 2 | Соответствует | 12,7 | Соответствует | 0,0404 | 6,1 | Стерильно |
| 3 | Соответствует | 12,6 | Соответствует | 0,0405 | 6,0 | Стерильно |

Таким образом, исходя из полученных результатов, представленных в таблице 3.10, разработанный состав глазных капель с таурином и цианокобаламином можно считать оптимальным, так как все серии выдерживают испытания по нормам качества в течении срока годности – 2 года.

Выводы по главе:

Разработана и опробирована в условиях действующего производства лекарственных средств технология доочистки таурина, позволяющая получить субстанцию фармакопейного достоинства с содержанием активного вещества до 99,8%. Введены стадии перекристаллизации и выделения таурина из водного раствора с изопропиловым спиртом и сушкой фармакопейного продукта.

Экспериментально установлено, что в качестве БАВ в составе антикатарактальных глазных капель рационально включение высокоочищенной субстанции таурин и витаминов группы В и пролонгаторов.

Впервые разработан состав и технология композитных глазных капель на основе высокоочищенного таурина с цианокобаламином и пролонгаторами – загустителями: высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ 4000) и Коллидоном 25.

Изучены сроки годности глазных капель с таурином и цианокобаламином и разработаны нормы качества для композитных глазных капель «Циталонг» пролонгированного действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенный литературный и патентный поиск причин развития и распространения катаракты показал, что катаракта в настоящее время является острой медико-социальной проблемой не только в мире, но и в России, это заболевание занимает 2-е место среди самых распространенных заболеваний органа зрения, являющихся причиной слепоты.

Анализ российского фармацевтического рынка ассортимента антикатаральных препаратов выявил востребованность комбинированных глазных капель, обладающих пролонгированным действием, так, доля отечественных комбинированных пролонгированных глазных капель составляет менее 30 % по сравнению с импортными препаратами, представленными на российском рынке.

В ходе анализа российского рынка фармацевтических субстанций было установлено, что на сегодняшний день субстанции для приготовления глазных капель представлены в основном импортными фирмами-производителями, их доля на рынке составляет 80 %. При этом степень их активности в большинстве случаев не достаточно высокая, и использование таких субстанций приводит к получению неэффективных лекарственных препаратов.

2. Разработана и опробована технология доочищения таурина, позволяющая получить субстанцию фармакопейного достоинства с содержанием активного вещества до 99,8%. Введены стадии перекристаллизации и выделения таурина из водного раствора с изопропиловым спиртом и сушкой фармакопейного продукта.

3. Впервые разработан состав и технология комбинированных глазных капель на основе высокоочищенного таурина с цианокобаламином и пролонгаторами – загустителями: высокомолекулярным полиэтиленгликолем (ПЭГ 4000) и Коллидоном 25. Экспериментально установлено, что в качестве

БАВ в составе антикатарактальных глазных капель рационально включение высокоочищенной субстанции таурин и витамина группы В и пролонгаторов.

4. Изучены сроки годности глазных капель с таурином и цианокобаламином и разработаны нормы качества для композитных глазных капель «Циталонг» пролонгированного действия на основании проведенных исследований по изучению долгосрочной и ускоренной стабильности глазных капель.

СОКРАЩЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В ТЕКСТЕ

РФ – Российская Федерация

GMP – надлежащая производственная практика

ОФС – общая фармакопейная статья

ГФ – Государственная Фармакопея

ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств

ГК – глазные капли

IUPAC – международный союз теоретической и прикладной химии

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ПЭГ – полиэтиленгликоль

БАХ – бензалкония хлорид

ISO – международная организация по стандартизации

НД – нормативная документация

ТСХ – тонкослойная хроматография

ФСП – фармакопейная статья предприятия

Список используемой литературы

1. ВИДАЛЬ - справочник лекарственных средств [Электронный ресурс] / версия от 04.2016. Режим доступа: <http://www.vidal.ru/drugs/clinic-pointer/02.14.01>
2. Виндекер, М. В. Маркетинговое исследование рынка фармацевтических субстанций: практическая апробация [Электронный ресурс] / М.В. Виндекер, Д.А. Белоусов // Науч.-метод. эл. журн. Концепт. – 2016. – Т. 11. – С. 666–670. Режим доступа: <http://e-koncept.ru/2016/86145.htm>.
3. Витамин В₂ (рибофлавин) [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://medinfo.social/vitaminyi_857/vitamin-riboflavin-32229.html
4. Витамин В₆ (Пиридоксин). Функции, источники и применение пиридоксина [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://medicina.dobro-est.com/vitamin-b6-piridoksin-funksii-istochniki-i-primeneniye-piridoksina.html>
5. Витамин В₁₂ (Кобаламин, цианокобаламин) - физиологическая роль, признаки дефицита, содержание в продуктах питания. Инструкция по применению витамина В₁₂ [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.tiensmed.ru/news/vitaminb12-ab1.html>
6. Возможности терапевтического лечения катаракт [Электронный ресурс] / Медикус. Посольство медицины. Режим доступа: <http://www.medicus.ru/therapy/specialist/vozmozhnosti-terapevticheskogo-lecheniya-katarakt-35230.phtml>
7. Вольская, Е. Маркетинговые функции упаковки лекарственных препаратов / Е. Вольская // Ремедиум. –2010. –№ 8. –С.7-14.
8. Глазная фармакология. Состав глазных капель или что входит в глазные капли помимо лекарства [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://eyes-simply.com/kapli/kapli-2.html>

9. Егошина, Ю.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю.А. Егошина, Л.А. Поцелуева // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 10. – С. 30-33.
10. Еричев, В.П. Клинико-морфологические доказательства влияния консервантов на поверхность глаза при первичной открытоугольной глаукоме [Электронный ресурс] / В.П. Еричев, К.Г., Амбарцумян, А.А. Федоров // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 4. С. 13–14.
Режим доступа: <http://www.eyepress.ru/literatura.aspx?22529>
11. Жилиякова, Е.Т. Инновационная разработка комбинированных глазных капель на базе информационных технологий : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.01 / Е.Т. Жилиякова. – Белгород, 2009. – 291 с.
12. Жучкова, В. Аминокислоты в организме человека [Электронный ресурс] В. Жучкова. - Режим доступа: http://jvvasilyeva.blogspot.ru/2012/02/blog-post_16.html
13. Изучение физико-химических и технологических характеристик поливинилового спирта с целью создания пролонгированных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой / Е.Т. Жилиякова, Н.Н. Попов, М.Ю.Новикова и др. // Научные ведомости БелГУ. – 2011. – № 4 (99). Выпуск 13/2. – С. 109.
14. Исследование особенностей развития помутнений задней капсулы хрусталика после факоемульсификации возрастной катаракты при имплантации ИОЛ из различных материалов / Ю.А.Терещенко, В.В. Егоров, Е.Л. Сорокин, Я.В. Белоноженко // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии - 2012: сб. тезисов.-М.,2012.-С.152.
15. Катаракта. ООО ЛДЦЕО Доктор ОЗОН. Энциклопедия. [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.doktorozon.ru/encs/katarakta-104>
16. Кирш, Ю. Э. Поливинилпирролидон и лекарственные композиции на его

- основе, способы их получения / Ю. Э. Кириш, Л. В. Соколова // Хим.-фармац. журн. – 1983. – Т, №6. – С. 711-721.
17. Краткая химическая энциклопедия. гл. ред. И. Л. Кнунянц, т. 1—5, М., 1961-67.
18. Леонова, М.В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1 / М.В. Леонова // Лечебное дело. –2009. – № 3. –С. 18-22.
19. Медико-социальные аспекты катаракты в России [Электронный ресурс] / Трубилин В.Н.// доклад на V Российском общенациональном офтальмологическом форуме (РООФ) Ежегодной научно-практической конференции 2012г. Режим доступа:
<http://www.medpractic.com/rus/811/20428/article.more.html>
20. Определение требований, предъявляемых к ряду стерильных лекарственных форм / И.В. Сакаева, К.А. Биченова, Р.А. Лавренчук, Е.И. Саканян // Научные ведомости БелГУ. – 2012. –№ 10 (129). Выпуск 18/2. – С.70-75.
21. Парахневич, О.Г. Технология получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров : автореф. дис. ... к. фарм. наук : 14.04.01 / О.Г. Парахневич. – Витебск,2014. – 3 с.
22. Петров, С.Ю. Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию / С.Ю. Петров, Д.М. Сафонова // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 97–108.
23. Петинин, А.Ю., Стабильность офтальмологических лекарственных форм / А.Ю. Петинин, С.В. Карташева // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2015. – , № 3. – С. 67–68.
24. Поздеева, М. Зрение сквозь толщу воды: об истории, причинах и фармакотерапии катаракты [Электронный ресурс] / М. Поздеева // Онлайн-журн. для фарм. и мед. Работников. –2016. – №147. Режим

доступа: https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/diagnosis_treatment/zrenie_sk_voz_tolschu_vodyi

25. Полиэтиленгликоль: виды и применение [Электронный ресурс] /ub.Premium // Режим доступа: <http://analytic.ub.ua/ru/5483-polietilenglikol-vidy-i-primenenie.html>
26. Полапина, А.А. Возрастная катаракта, как медико-социальная проблема [Электронный ресурс] / А.А. Полапина, Е.Н. Комаровских. – Режим доступа: <http://www.eyenews.ru/news/item114864>. - Загл. с экрана
27. Полимеры для систем доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры / С.А. Кедик, Е.С. Жаворонок, И.П. Нилова и др. // Научно-производственный журнал «Разработка и регистрация лекарственных средств». – 2013. - №3 (4). – С. 22-31
28. Попов, Н.Н. Разработка состава, технологии и норм качества пролонгированных глазных капель антимикробного действия : дис. ... к. фарм. наук : 14.04.01 / Н.Н. Попов. – Белгород, 2015. – 138 с.
29. Пролонгирование действия глазных капель. [Электронный ресурс] / Информационный сервер Медикурс.ру. - Режим доступа: http://www.medkurs.ru/pharmacy/sterile_medicine/section2315/11716.html
30. Применение различных загустителей-пролонгаторов марок коллидона в фармацевтической технологии / Е.Т. Жиликова, А.В. Гарина, М.Ю. Новикова, Л.Л. Иванова // Научный результат. Медицина и фармация. 2016. – Т.2, №4. – С. 95-100.
31. Разработка лекарственных форм с таурином / Дьякова, Н.А., Пузырева, И.Н., Огай, М.А. и др. // Вестник ВГУ. – 2016. - № 1. – С. 140-146.
32. Реестры лекарственных средств России [Электронный ресурс] / база данных Клифар // Режим доступа: www.drugreg.ru
33. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Государственная фармакопея, XIII издание: утверждена приказом МЗ РФ от 29 окт. 2015 №

771 // Федеральная электронная медицинская библиотека МЗ РФ. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>

34. Родейл, Дж. А. Как улучшить зрение. Естественные способы лечения / Дж. А. Родейл – Москва: изд. Центрполиграф, 2005. –85с.
35. Российский фармацевтический рынок комбинированных глазных капель / Новикова, М.Ю., Жилиякова, Е.Т., Новиков, О.О., Иванова М.М. // Кубан. науч. мед. Вестник. –2006. –№ 10. –С.66-70.
36. Система КОМОД[®] от компании УРСАФАРМ [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://ursapharm.ru/content/innovatsii/sistema-komod/>
37. Способ лечения возрастной начинающейся катаракты. [Электронный ресурс] : пат. 2460502 Рос. Федерация : А61Р27/12; А61К38/05; А61К38/04; А61F98 / А.Ю. Россошанский, О.В. Кузьменко, С.Н. Коренева; заявитель и патентообладатель "Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации". №; заявл. 29.06.2011; опубл. 10.09.2012 Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/262/2622606.html>
38. Состояние российской офтальмологической службы в свете проблем системы здравоохранения [Электронный ресурс] / В.В Нероев // доклад на VIII Российском общенациональном офтальмологическом форуме (РООФ) 2015 г. Ежегодной научно-практической конференции. Режим доступа: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?19148>
39. Смолякова, А. Многофункциональный таурин / А. Смолякова // Фарм. вестник. –2010. –№ 6. Режим доступа: <https://www.pharmvestnik.ru/publs/staryj-arxiv-gazety/mnogofunktsionaljnyj-taurin.html#.WjJEJhEViM8>
40. Таурин-Солофарм – молодость и здоровье глаз! [Электронный ресурс] /

- Журнал Фармвестник . –2017. -№4. Режим доступа: <https://www.pharmvestnik.ru/publs/farmvizor/lechenie-i-profilaktika/taurin-solofarm-molodostj-i-zdorovje-glaz.html#.WenecBEViM8>. – Загл. с экрана.
41. Фадеева, Д.А. Разработка состава и технологии антикатарактальных глазных капель с аминокислотами [Электронный ресурс] / Д.А. Фадеева // Медицина. – 2016. –№4. Режим доступа: <http://www.fsmj.ru/015259.html> - Загл. с экрана
42. Фармация для студентов фарм.факультетов [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://medinfo.social/farmatsiya_848/vspomogatelnyie-veschestva-43342.html
43. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2015 // Статистический сборник. – 2015. – [Офиц. изд.]. – Москва, 2015. – 174с. – (Росстат).
44. Филимонова, В.В. Производство витамина В12 [Электронный ресурс] / В.В. Филимонова, В.В. Тарабрин // Молодой ученый. —2017. — №17(151). — С. 8-11. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/151/41472/>
45. Частота развития вторичной катаракты в артификачных глазах с современными моделями заднекамерных ИОЛ при осевой миопии / Г.В. Сороколетов, В.К. Зуев, Э.Р. Туманян, А.Н., В.Н. Вещикова // Офтальмохирургия. - 2013. - №2. - С. 28-31.
46. Ярцева, Н.С. Избранные лекции по офтальмологии в трех томах. Том 1: Учеб. пособие [Электронный ресурс] / Н.С. Ярцева, Л.А. Деев; Под ред. Х.П. Тахчиди; – Москва: МНТК Микрохирургия глаза., 2007. Режим доступа: <http://www.eyepress.ru/article.aspx?19332>
47. European Pharmacopoeia 7th edition. [Электронный ресурс]. // EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare). 2011 Доступ по подписке. URL: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
48. Hayes K.C., Carey R.E. and Schmidt S.Y.: Retinal degeneration associated with Taurine deficiency in the cat. Science 188: 949-951.1975.

49. The Japanese Pharmacopoeia 16th edition. 2011 [Электронный ресурс]. // Pharmaceuticals and medical devices agency. pp. 940-942. Систем. требования: Adobe Acrobat Reader. URL: <http://www.pmda.go.jp/~english/pharmacopoeia/pdf/jpdata/JP16eng.pdf>
50. United States Pharmacopoeia 35th edition. [Электронный ресурс]. // United States Pharmacopoeial Convention. Доступ по подписке. URL: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт опробации технологии доочистки таурина

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Протокол испытаний на стерильность глазных капель с таурином и витамином В12