

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»

УДК 615.457.1:615.014.24:615.074

**Парахневич
Ольга Георгиевна**

**ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ГЛАЗНЫХ
КАПЕЛЬ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия.
Организация фармацевтического дела.

Витебск, 2014

Работа выполнена в РУП «Белмедпрепараты» и УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Научные руководители: **Жебентяев Александр Ильич**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологической и аналитической химии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Трухачева Татьяна Викторовна, кандидат технических наук, заместитель генерального директора РУП «Белмедпрепараты» по вопросам инновационного развития – начальник управления инновационного развития РУП «Белмедпрепараты»

Официальные оппоненты: **Гореньков Валерий Филиппович**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий Белорусского государственного университета
Ершик Ольга Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Оппонирующая организация УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита диссертации состоится «19» декабря 2014 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.02 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27 (конференц-зал), E-mail:admin@vgmu.vitebsk.by
Телефон ученого секретаря: (8-0212) 60-14-08; (+375-29) 217-62-05.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан «13» ноября 2014 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций

Г.А. Хуткина

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что длительное использование бета-адреноблокаторов приводит к появлению ряда нежелательных эффектов со стороны глаза (сухость роговицы, точечный кератит). С целью минимизации проявления побочных эффектов бета-адреноблокаторов перспективным подходом является создание глазных лекарственных средств на полимерной основе. Полимерная основа выступает в роли протектора эпителия роговицы и уменьшает проявление местных побочных эффектов действующего вещества или консервантов на ткани глаза.

В современной офтальмологии показана эффективность применения в составах глазных капель синтетических водорастворимых полимеров (производные метилцеллюлозы, поливиниловый спирт (ПВС), повидон, полиэтиленгликоль (ПЭГ) 400, карбомер, гиалуроновая кислота и др.).

Водные растворы самих полимеров или их композиции выступают в роли лекарственных средств (ЛС), относящихся к «искусственным слезам». Применение таких лекарственных средств устраняет симптомы синдрома сухого глаза (ССГ). ССГ относится к числу широко распространенных заболеваний: за последние 30 лет частота возникновения ССГ увеличилась в 4,5 раза [Егоров Е. А., 2007]. Отмечено, что данная патология все чаще встречается у людей молодого возраста [Бржевский В.В., 2007].

Несмотря на наличие широкого ассортимента средств, разрабатываемых для лечения ССГ, проблема остается весьма актуальной. Актуальность проблемы ССГ обусловлена в первую очередь широким применением компьютеров, повышением зрительной нагрузки, ухудшением экологической обстановки, систематическим применением современных лекарственных средств различной направленности, в т. ч. бета-адреноблокаторов. Доказано, что у больных глаукомой, применяющих глазные капли на основе бета-адреноблокаторов, в 68,4 % - 90,9 % случаев развивается ССГ в легкой или среднетяжелой клинических формах [Муратова Н.В., 2003].

Разработка и освоение промышленного выпуска отечественного лекарственного средства «искусственная слеза» является перспективной, поскольку на фармацевтическом рынке Республики Беларусь представлен небольшой выбор лекарственных средств данного типа. Перспективным является разработка и производство глазных капель бета-адреноблокатора тимолола, содержащих комплекс полимеров, обеспечивающих минимизацию проявления побочных эффектов и предотвращающих развитие синдрома сухого глаза.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Диссертационная работа выполнена в рамках выполнения задания 03.16. «Разработать технологию и освоить выпуск на РУП «Белмедпрепараты» глазных капель «Искусственная слеза» и «Тимолол-лонг, раствор 0,5%» Государственной научно-технической программы «Новые лекарственные средства («Лекарственные средства»), 2006-2010 годы» (номер госрегистрации 20093366) и Государственной научно-технической программы «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства («Лекарственные средства»), 2011-2015 годы» (номер госрегистрации 20112717).

Цель и задачи исследования

Целью исследования является фармацевтическая разработка состава, технологии получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров, предотвращающих развитие синдрома сухого глаза.

Для реализации поставленной цели в рамках диссертационной работы необходимо решить следующие задачи:

- 1) обосновать выбор полимеров и их композиций, а также вспомогательных веществ с учетом требований, предъявляемых к глазным каплям, разработать оптимальный состав и технологию получения новой лекарственной формы бета-адреноблокатора тимолола и лекарственного средства «Искусственная слеза» на основе полимерных композиций;
- 2) стандартизировать создаваемые лекарственные средства, разработать и валидировать методики контроля их качества;
- 3) определить оптимальные параметры проведения технологического процесса, наработать опытные партии и исследовать физико-химические свойства и стабильность лекарственных средств в процессе хранения;
- 4) разработать нормативную документацию (фармакопейная статья предприятия (ФСП), лабораторный и опытно-промышленный регламенты);
- 5) оценить терапевтическую эффективность, переносимость и безопасность разработанных лекарственных средств;
- 6) разработать промышленную технологию получения и освоить выпуск лекарственных средств Тимолол-лонг и Искусственная слеза.

Объект и предмет исследования. Объектами исследования являются ЛС на основе тимолола и полимерной композиции и ЛС «Искусственная слеза» на основе полимерной композиции (капли глазные).

Предмет исследования – состав, технология получения, стандартизация, стабильность и эффективность глазных капель, полученных на основе различных полимерных композиций и изучаемых веществ.

Положения, выносимые на защиту

1. Выбор эффективных и безопасных полимерных композиций для создания глазных капель, предупреждающих развитие синдрома сухого глаза.

Разработан сбалансированный состав глазных капель бета-адреноблокатора тимолола на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона. Разработан сбалансированный состав глазных капель «Искусственная слеза» на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60.

2. Технологический процесс получения глазных капель на основе полимерных композиций. На основании проведенных исследований определены оптимальные параметры технологического процесса, установлена необходимость предварительной фильтрации раствора гипромеллозы и использования фильтрующих элементов на основе полиэфирсульфона для обеспечения высокой скорости стерилизующей фильтрации вязких растворов.

3. Валидированные методики контроля качества глазных капель тимолола на основе полимерной композиции: количественное определение тимолола с использованием методов абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ); количественное определение сопутствующих примесей с использованием методов тонкослойной (ТСХ) и высокоэффективной жидкостной хроматографии; количественное определение консерванта бензалкония хлорида с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в видимой области.

4. Валидированные методики контроля качества глазных капель на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60: количественное определение активных компонентов полимерной композиции и консерванта бензалкония хлорида с использованием метода абсорбционной спектрофотометрии в видимой области.

Разработана процедура пробоподготовки, обеспечивающая полное разделение активных компонентов полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60 при выполнении количественной оценки каждого полимера в одинаковых условиях спектрофотометрическим методом.

5. Обоснование стабильности ЛС в виде глазных капель на основе полимерных композиций: Тимолол-лонг и Искусственная слеза. Установлено, что состав и технология получения лекарственных средств в полиэтиленовых тубик-капельницах вместимостью 1 мл обеспечивают стабильность показателей качества при хранении в течение 2 лет при температуре не выше 25 °С. Полученные данные обосновывают значения показателей качества,

включенные в ФСП РБ 1522-10 «Тимолол-лонг, раствор (капли глазные) 5,0 мг/мл» и ФСП РБ 1516-10 «Искусственная слеза, раствор (капли глазные)».

Личный вклад соискателя

Личный вклад соискателя состоит в планировании, выполнении экспериментальных работ и анализе всех этапов исследований. Совместно с научными руководителями: д.ф.н. А.И. Жебентяевым и к.т.н. Т.В. Трухачевой проводилось планирование, обсуждение результатов, подготовка и написание научных публикаций. Соавторами работ оказывалась помощь при проведении экспериментальных исследований.

Апробация результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования доложены на 66-й и 67-й научных сессиях университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации (Витебск, 2011, 2012 гг.), VIII, IX Международных конференциях «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2010, 2011 гг.), 63-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2011 г.), научно-практической конференции «Лекарственные средства Республики Беларусь» в рамках 18-й международной специализированной выставки «Здравоохранение Беларуси-2011» (Минск, 2011 г.), научно-практической конференции «Лекарственные средства Республики Беларусь» в рамках 19-й международной специализированной выставки «Здравоохранение Беларуси-2012» (Минск, 2012 г.).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей (объем в авторских листах – 3,8) опубликовано в журналах, включенных в «Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований», 7 тезисов докладов опубликовано в сборниках конференций (объем в авторских листах – 1,25), получено 2 патента Республики Беларусь и 2 патента Российской Федерации на разработанные составы глазных капель.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав экспериментальных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 210 страницах машинописного текста, содержит 38 рисунков и 24 таблицы, занимающих 40 страниц; 15 приложений, занимающих 49 страниц. Список

использованных библиографических источников располагается на 17 страницах и включает 184 наименований, в том числе 16 собственных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Аналитический обзор литературы

В обзоре литературы проанализированы сведения о применении водорастворимых полимеров в качестве компонентов для глазных капель. Определены перспективы создания глазных капель бета-адреноблокатора тимолола для лечения глаукомы и глазных капель «Искусственная слеза» для лечения ССГ на основе полимеров. Рассмотрены причины возникновения местных побочных эффектов со стороны действующего вещества тимолола и консерванта бензалкония хлорида и способы их минимизации. Рассмотрены методы количественного определения тимолола, его сопутствующих примесей, а также активных компонентов из числа полимеров, консерванта бензалкония хлорида в ЛС для офтальмологии. Показана необходимость разработки новых методик для анализа вязких растворов. Изложены подходы к стандартизации, изучению стабильности и установлению срока годности глазных капель на основе полимеров.

Материалы и методы исследования

При разработке состава и технологии получения глазных капель на основе тимолола использовали субстанцию тимолола малеат, зарегистрированную в Республике Беларусь (рег. № 786/05/10). При выборе составов полимерных композиций использовали гипромеллозу, повидон, полиэтиленгликоль 400, поливиниловый спирт, декстран 70 и декстран 60. В качестве вспомогательных веществ для обеспечения стабильности, изотоничности, буферных свойств глазных капель использовали динатрия фосфат дигидрат, натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия хлорид, динатрия эдетат, бензалкония хлорид и воду для инъекций. Все компоненты, входящие в экспериментальные составы, соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ).

Определение вязкости растворов проводили на капиллярном вискозиметре в соответствии с требованиями раздела 2.2.8. «Вязкость» ГФ РБ. Значение рН растворов измеряли на иономере универсальном И-130 в соответствии с требованиями раздела 2.2.3. «Потенциометрическое определение рН» ГФ РБ. Осмоляльность растворов определяли криоскопическим методом на приборе миллиосмометр-криоскопе термоэлектрическом МТ-5-02 в соответствии с требованиями раздела 2.2.35. «Осмоляльность» ГФ РБ.

Идентификацию вспомогательных компонентов состава глазных капель Тимолол-лонг и Искусственная слеза проводили в соответствии с качественными реакциями, описанными в разделе 3.2.1. «Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы» ГФ РБ: на фосфаты (реакция d), хлориды (реакция a) и натрий (реакция c).

Для идентификации и количественного определения тимолола применены методы спектрофотометрии и ВЭЖХ. Для количественного определения сопутствующих примесей использовали методы ТСХ и ВЭЖХ. Продукты разложения тимолола получали в условиях стрессовых испытаний: кипячение в течение 12 ч; кислотный и щелочной гидролиз 0,2 М раствором хлористоводородной кислоты и 0,2 М раствором гидроксида натрия, соответственно, с последующим кипячением растворов в течение 3 ч.

Для идентификации и количественного определения гипромеллозы и декстрана 60 применены методы поляриметрии и спектрофотометрии с предварительной подготовкой проб. Подобраны условия пробоподготовки, позволяющие разделить активные компоненты полимерной композиции.

Для количественного определения консерванта бензалкония хлорида использовали методы ВЭЖХ и спектрофотометрии. Опробованы и проанализированы способы устранения влияния сорбционного взаимодействия гипромеллозы и бензалкония хлорида: осаждение гипромеллозы, ультразвуковая обработка и разбавление лекарственного средства.

Все разработанные методики (количественное определение тимолола, сопутствующих примесей, гипромеллозы и декстрана 60, бензалкония хлорида) валидированы в соответствии с требованиями ГФ РБ.

Для аналитических исследований методом ВЭЖХ использовали жидкостный хроматограф «Shimadzu» (Япония) со спектрофотометрическим детектором модели SPD-10A_{VR} (190 до 600 нм), двуканальным насосом модели LC-10AT_{VR} и воздушным термостатом модели СТО-10 A_{VR}.

Измерение оптических плотностей анализируемых растворов осуществляли на спектрофотометрах СФ-46, Specord M 40 и SP-8001.

Испытания по определению антимикробного действия и эффективности антимикробного консерванта бензалкония хлорида в отношении тест-микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027) проводили в соответствии с методиками ГФ РБ.

Изучение стабильности ЛС Тимолол-лонг и ЛС Искусственная слеза проводили на образцах, отобранных от опытно-промышленных партий и заложенных на хранение во флаконах нейтрального стекла вместимостью 5 мл и полиэтиленовых тубик-капельницах вместимостью 1 мл в двух режимах:

1) долгосрочные испытания стабильности – хранение при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$ в защищенном от света месте, периодичность контрольных испытаний – через каждые 3 месяца в течение первого года хранения, через каждые 6 месяцев – в течение 2 лет и через 1 год в дальнейшем; 2) ускоренные испытания стабильности – при температуре $(40 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(75 \pm 5) \%$ в защищенном от света месте, периодичность контрольных испытаний – каждый месяц в течение 6 месяцев.

Оценку клинической эффективности, переносимости и безопасности ЛС Тимолол-лонг и ЛС Искусственная слеза проводили согласно утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь протоколам клинических исследований. Вид исследований: открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное клиническое исследование.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ «Microsoft Excel», «Statistica».

Состав, технология получения и стандартизация глазных капель Тимолол-лонг

С целью определения наиболее приемлемых концентраций полимеров для включения в полимерные композиции исследовали зависимость вязкостных свойств индивидуальных полимеров гипромеллозы, повидона, ПЭГ 400, ПВС от их концентраций и определяли значения рН полученных растворов (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты исследования физико-химических свойств растворов полимеров

Исследуемый раствор полимера	Концентрация полимера, %	Динамическая вязкость, мПа·с	рН раствора
Гипромеллоза	0,1	1,8	5,2
Гипромеллоза	0,3	8,4	5,7
Гипромеллоза	0,5	22,3	6,0
Повидон	2,0	1,2	4,8
ПЭГ 400	2,0	1,2	5,4
ПВС	2,0	3,0	6,8
ПВС	3,0	5,7	6,4
ПВС	4,0	17,0	6,2

В результате исследования установлено, что достаточно высокие значения вязкости 8,4 мПа·с и 22,3 мПа·с обеспечивали растворы гипромеллозы при низких концентрациях 0,3 % и 0,5 %, соответственно.

Согласно литературным данным [Муратова Н.В., 2003; P. Aragona et al., 2002; G. Milazzo et al., 2002], легкая гипотоничность глазных капель оказывает положительное воздействие на эпителий роговицы и конъюнктивы, противодействует гиперосмолярности слезной пленки, типичной для ССГ, который развивается при длительном применении бета-адреноблокаторов. При разработке состава лекарственного средства проводили подбор количественных соотношений вспомогательных веществ, достаточных для обеспечения в глазных каплях легкой гипотоничности (от 210 до 260 мОс/кг) и значения рН в области 6,5 - 7,5.

Введение вспомогательных компонентов в состав растворов гипромеллозы (0,1 %, 0,3 % и 0,5 %) вызывало определенное снижение вязкости. Оптимальным значением вязкости после введения вспомогательных компонентов обладал 0,3 % раствор гипромеллозы (7,6 мПа). Полученное значение входило в рекомендуемый диапазон вязкости для пролонгированных глазных капель: от 5 до 15 мПа·с.

При выборе оптимальной полимерной композиции проводили изучение физико-химических характеристик экспериментальных составов глазных капель на основе тимолола в концентрации 0,5 %, включающих: гипромеллозу 0,3 % и повидон 0,5 % (состав 3); гипромеллозу 0,3 %, повидон 0,5 % и ПЭГ 400 1,0 % (состав 4); гипромеллозу 0,3 % и ПЭГ 400 1,0 % (состав 5); гипромеллозу 0,3 % и ПВС 1,0 % (состав 6); гипромеллозу 0,3 %, повидон 0,5 % и ПВС 1,0 % (состав 7) (таблица 2).

Установлены более высокие значения вязкости для этих экспериментальных составов (от 7,6 до 13,4 мПа·с) по сравнению с составом на основе гипромеллозы 0,3 % (7,2 мПа·с) (состав 2). Оценка технологических аспектов получения экспериментальных составов показала, что технологическими преимуществами обладает состав на основе гипромеллозы и повидона (состав 3).

Таблица 2 - Результаты исследования физико-химических характеристик экспериментальных составов полимерных композиций для глазных капель

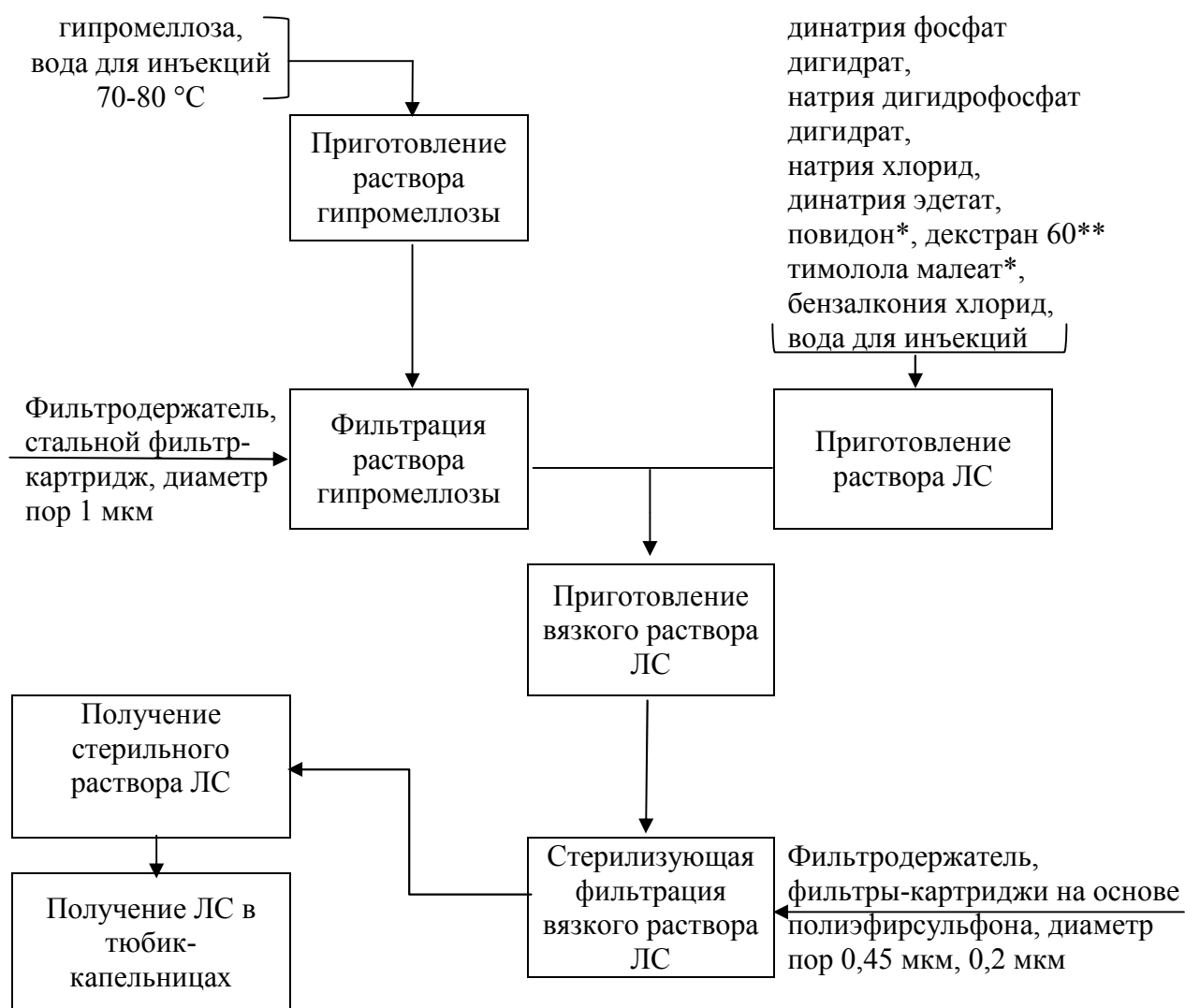
Наименование характеристик	Состав 1*	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
рН	7,4	6,8	6,8	6,8	6,8	6,9	6,8
Вязкость, мПа·с	1,1	7,2	7,7	7,6	7,7	12,7	13,4
*– состав, не содержащий тимолол и полимерную композицию							

В результате исследований разработан следующий состав ЛС Тимолол-лонг, капли глазные: тимолол (2,5 или 5,0 мг/мл); динатрия фосфат дигидрат

(7,8 мг/мл); натрия дигидрофосфат дигидрат (1,3 мг/мл); натрия хлорид (2,3 мг/мл); бензалкония хлорид (0,05 мг/мл); динатрия эдетат (0,2 мг/мл); гипромеллоза (3,0 мг/мл); повидон (5,0 мг/мл); вода для инъекций.

Новизна разработанного состава глазных капель подтверждена полученными патентами Республики Беларусь и Российской Федерации [13,16].

Разработана технологическая схема получения глазных капель тимолола на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона (рисунок 1).



* - компонент используется для приготовления раствора ЛС Тимолол-лонг;

** - компонент используется для приготовления раствора ЛС Искусственная слеза

Рисунок 1 - Блок-схема получения глазных капель на основе полимерных композиций

При разработке технологии получения лекарственного средства установлено, что для отделения нерастворенных частиц гипромеллозы необходимо проводить предварительную фильтрацию раствора полимера через фильтрующий элемент с диаметром пор 1 мкм и для обеспечения быстроты

стерилизующей фильтрации вязких растворов использовать фильтрующие элементы на основе полиэфирсульфона с диаметром пор 0,45 и 0,2 мкм.

Для количественного определения тимолола в глазных каплях на основе полимерной композиции разработана спектрофотометрическая методика, основанная на измерении оптической плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца тимолола при длине волны 294 нм. Выполнена валидация методики, исследована специфичность, линейность (коэффициент корреляции – более 0,995), сходимость (RSD,% – менее 2%), воспроизводимость (RSD,% – менее 3%) и правильность (процент восстановления – от 98 до 102%). Методика включена в ФСП РБ на ЛС Тимолол-лонг.

Проведено доказательство пригодности ВЭЖХ методики количественного определения тимолола (описана в Американской Фармакопее для водных растворов тимолола) в глазных каплях на основе полимерной композиции при исследовании валидационных параметров: специфичность, сходимость (RSD,% – менее 2%), воспроизводимость (RSD,% – менее 3%).

Определение сопутствующих примесей тимолола проводили методами ТСХ и ВЭЖХ. Разработана процедура пробоподготовки, обеспечивающая удаление гипромеллозы из анализируемой пробы при нагревании ЛС до 70 °С. Освобождение ЛС от гипромеллозы позволило получить точные и воспроизводимые результаты определения сопутствующих примесей хроматографическими методами. С целью достижения эффективного разделения компонентов состава методом ТСХ изучены возможности применения нескольких систем растворителей, предложено оптимальное соотношение: этилацетат – спирт метиловый – аммиака раствор концентрированный (80:18:4). Выполнена валидация методик, исследованы параметры: специфичность, сходимость, предел обнаружения для методики ТСХ, доказана специфичность методики ВЭЖХ. В результате проведенного сопоставительного анализа сопутствующих примесей двумя методами ТСХ и ВЭЖХ показано, что разработанные методики позволяют фиксировать и количественно определять основные продукты разложения тимолола. Установлены нормы содержания единичной примеси – 0,5% для ТСХ и 0,4% для ВЭЖХ и суммарного содержания примесей – 1%. Методика ТСХ включена в ФСП РБ на ЛС Тимолол-лонг.

В соответствии с требованиями, изложенными в ТКП 123-2008 (02040) «Фармакопейные статьи производителя. Порядок разработки и согласования», глазные капли Тимолол-лонг стандартизированы по следующим показателям: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, сопутствующие примеси, вязкость, осмоляльность, извлекаемый объем, стерильность, количественное

определение, бензалкония хлорид, упаковка, маркировка, транспортирование, хранение, срок годности.

Состав, технология получения и стандартизация глазных капель Искусственная слеза

По результатам изучения стабильности экспериментальных растворов определен подходящий состав ЛС Искусственная слеза: гипромеллоза (3,0 мг/мл), декстран 60 (1,0 мг/мл), динатрия фосфат дигидрат (7,8 мг/мл), натрия дигидрофосфат дигидрат (1,3 мг/мл), натрия хлорид (5,0 мг/мл), динатрия эдетат (0,2 мг/мл), бензалкония хлорид (0,07 мг/мл), вода для инъекций.

В процессе хранения при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5)\%$ (условия долгосрочного испытания) для указанного состава отмечено постоянство в значении рН 7,4. В технологии получения глазных капель отмечено преимущество: не требуется корректировка значения рН раствора.

Новизна разработанного состава глазных капель подтверждена полученными патентами Республики Беларусь и Российской Федерации [14,15].

Технологическая схема получения глазных капель на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60 идентична глазным каплям тимолола на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона (рисунок 1).

При количественном определении декстрана 60 поляриметрическим методом было выявлено, что низкая концентрация полимера в лекарственном средстве (0,1 %) не позволяет проводить анализ с достаточной точностью. Апробация спектрофотометрической методики количественного определения гипромеллозы, описанной в частной статье «Офтальмологический раствор гипромеллозы» Американской Фармакопеи, показала, что присутствие декстрана 60 в полимерной композиции влияет на количественное определение гипромеллозы. Для количественного определения каждого полимера, входящего в состав ЛС Искусственная слеза, разработана процедура пробоподготовки, обеспечивающая полное разделение активных компонентов полимерной композиции. Исследованы два пути разделения: 1) солевое осаждение гипромеллозы при добавлении насыщенного раствора натрия сульфата в ЛС, и 2) нагревание ЛС до образования хлопьевидного осадка гипромеллозы. Показано, что оптимальным способом разделения полимеров является нагревание ЛС до температуры 90°C с последующим отделением образующегося осадка гипромеллозы путем горячей фильтрации. Осадок гипромеллозы растворяли в воде и использовали для количественного определения. Фильтрат использовали для количественного определения

декстрана 60. Были подобраны концентрации анализируемых веществ и условия проведения кислотного гидролиза с раствором дифениламина для последующего получения оптимальных значений оптических плотностей при длине волны 635 нм. Для проведения анализа готовили растворы сравнения гипромеллозы в концентрации 120 мкг/мл и декстрана 60 – 80 мкг/мл. Разработанная методика валидирована и соответствует установленным критериям приемлемости по параметрам специфичность, линейность (коэффициент корреляции – более 0,995), сходимость (RSD,% – менее 4,3 %), воспроизводимость (RSD,% – менее 5,3 %), правильность (процент восстановления – от 90 до 107 %), диапазон применения.

В соответствии с требованиями, изложенными в ТКП 123-2008 (02040) «Фармакопейные статьи производителя. Порядок разработки и согласования», глазные капли Искусственная слеза стандартизированы по следующим показателям: описание, подлинность, прозрачность, цветность, рН, вязкость, осмоляльность, извлекаемый объем, стерильность, количественное определение гипромеллозы и декстрана, бензалкония хлорид, упаковка, маркировка, транспортирование, хранение, срок годности.

Результаты экспериментальных исследований антимикробной активности и количественного определения бензалкония хлорида в глазных каплях Тимолол-лонг и Искусственная слеза

Для подтверждения эффективности консерванта бензалкония хлорида в ЛС Тимолол-лонг и ЛС Искусственная слеза проведено изучение его антимикробного действия в диапазоне концентраций от 0,03 до 0,09 мг/мл на модельных растворах. Испытания выполнены в соответствии с разделом 2.6.1. «Стерильность» ГФ РБ; показано наличие антимикробного действия бензалкония хлорида в вышеуказанном диапазоне концентраций.

Для подтверждения способности выбранной концентрации бензалкония хлорида сохранять стерильность лекарственного средства в процессе хранения проводили испытания в соответствии с требованиями раздела 5.1.3. «Эффективность антимикробных консервантов» ГФ РБ. Полученные результаты подтвердили эффективность бензалкония хлорида, включенного в составы ЛС Тимолол-лонг в концентрации 0,05 мг/мл и ЛС Искусственная слеза в концентрации 0,07 мг/мл.

Для количественной оценки содержания бензалкония хлорида в глазных каплях на основе полимерных композиций разработана методика с использованием спектрофотометрического метода в видимой области (длина волны 363 нм). Показано, что воспроизводимость результатов анализов достигается при снижении концентрации гипромеллозы в 2,5 раза путем

разбавления ЛС Тимолол-лонг и Искусственная слеза и использовании хлороформной экстракции окрашенных комплексных соединений бензалкония хлорида, образовавшихся в присутствии аммиака и пикриновой кислоты.

Разработанная методика валидирована и соответствует установленным критериям приемлемости по параметрам специфичность, линейность (коэффициент корреляции – более 0,995), сходимость (RSD,% – менее 5,3 %), воспроизводимость (RSD,% – менее 7,3 %), правильность (процент восстановления – от 80 до 110 %), диапазон применения.

Изучение стабильности лекарственных средств Тимолол-лонг и Искусственная слеза

В процессе изучения динамики изменений основных показателей качества образцов ЛС Тимолол-лонг, растворы 2,5 и 5,0 мг/мл, и ЛС Искусственная слеза, заложенных на ускоренное и долгосрочное хранение, отмечено снижение вязкости в готовых лекарственных формах во флаконах нейтрального стекла вместимостью 5 мл. Установлено, что состав и технология получения лекарственного средства в полиэтиленовых тубик-капельницах вместимостью 1 мл обеспечивают стабильность показателей качества при хранении в течение 27 месяцев при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$.

Результаты, полученные при изучении стабильности ЛС Тимолол-лонг, подтвердили обоснованность установленных норм по содержанию тимолола: от 2,25 до 2,75 мг/мл и от 4,50 до 5,50 мг/мл, и позволили установить нормы по содержанию бензалкония хлорида: от 0,035 до 0,055 мг/мл.

Результаты, полученные при изучении стабильности ЛС Искусственная слеза, подтвердили обоснованность установленных норм по содержанию гипромеллозы: от 2,7 до 3,3 мг/мл, декстрана 60 от 0,9 до 1,1 мг/мл, и позволили установить нормы по содержанию бензалкония хлорида: от 0,06 до 0,08 мг/мл.

Результаты исследования стабильности вскрытой первичной упаковки (тубик-капельницы) показали отсутствие значимых изменений физико-химических и микробиологических показателей на протяжении 28 дней.

Таким образом, результаты, полученные при изучении стабильности ЛС Тимолол-лонг и ЛС Искусственная слеза, позволили установить первоначальный срок годности 2 года, в качестве первичной упаковки выбрана тубик-капельница.

Результаты клинических исследований глазных капель Искусственная слеза и Тимолол-лонг

Клинические исследования эффективности, переносимости и безопасности ЛС Тимолол-лонг, раствор 5,0 мг/мл, и ЛС Искусственная слеза проведены на базе Городского офтальмологического консультативно-диагностического центра УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» г. Минска.

Терапевтическая эффективность глазных капель Тимолол-лонг оценена как удовлетворительная у 45 пациентов обоего пола (7 мужчин и 38 женщин) и сравнима с контрольными ЛС Тимолол (РУП «Белмедпрепараты») и Арутимол (Шовен Анкерфарм, Германия) в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Отмечено, что глазные капли Тимолол-лонг, раствор 5,0 мг/мл, обладают менее выраженными побочными эффектами, чем ЛС сравнения, являются безопасными и хорошо переносятся пациентами при курсовом применении в течение 30 суток.

Терапевтическая эффективность глазных капель Искусственная слеза при лечении роговично-конъюнктивального ксероза I и II степени оценена как удовлетворительная у 60 пациентов обоего пола (10 мужчин и 50 женщин) и сравнима с контрольным ЛС Слеза натуральная II (с.а. Алкон-Куврер н.в., Бельгия). Глазные капли Искусственная слеза являются безопасными и хорошо переносятся пациентами при курсовом применении в течение 21 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Предложены составы полимерных композиций на основе гипромеллозы, повидона, полиэтиленгликоля 400 и поливинилового спирта для создания глазных капель. Разработан сбалансированный состав и выбраны технологические параметры для получения глазных капель тимолола на основе наиболее перспективной и технологичной полимерной композиции гипромеллозы 0,3 % и повидона 0,5 % [2,6,7].

Разработан сбалансированный состав и технология получения глазных капель «Искусственная слеза» для лечения синдрома сухого глаза на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60 [5,8].

В результате изучения эффективности антимикробного консерванта бензалкония хлорида определены его концентрации 0,05 мг/мл и 0,07 мг/мл для обеспечения стерильности глазных капель Тимолол-лонг и Искусственная слеза, соответственно [2].

2. Установлена последовательность технологических стадий получения стерильных лекарственных средств Тимолол-лонг и Искусственная слеза. Для технологической стадии стерилизующей фильтрации выбран материал на основе полиэфирсульфона, обладающий высокой скоростью фильтрации вязких растворов и наименьшей сорбционной способностью к бензалконию хлориду.

3. Определены показатели качества и разработаны методики стандартизации глазных капель Тимолол-лонг и Искусственная слеза [3,4,5,9,10,11].

Разработаны методики количественного определения тимолола в глазных каплях на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона методами абсорбционной спектрофотометрии и жидкостной хроматографии. Проведены валидационные испытания методик [3,11].

Разработаны методики количественного определения сопутствующих примесей методами тонкослойной и жидкостной хроматографии. Предложена процедура пробоподготовки для методики жидкостной хроматографии, позволяющая продлить эксплуатационные сроки хроматографических колонок [4].

Предложена система растворителей для методики тонкослойной хроматографии: этилацетат – спирт метиловый – аммиака раствор концентрированный (80:18:4). Методика позволяет дополнительно идентифицировать действующее вещество тимолол и консервант бензалкония хлорид [4].

Методики тонкослойной и жидкостной хроматографии позволяют надежно разделять и фиксировать основные продукты разложения тимолола. Установлены нормы содержания единичной примеси: 0,5 % для тонкослойной и 0,4 % для жидкостной хроматографии, и суммы примесей в количестве 1 %. Проведены валидационные испытания методик [4].

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих веществ гипромеллозы и декстрана 60 в лекарственном средстве Искусственная слеза. Определены оптимальные условия разделения активных компонентов полимерной композиции в условиях пробоподготовки. Проведены валидационные испытания методики [5,10,12].

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения консерванта бензалкония хлорида в вязких растворах, содержащих полимерные композиции на основе гипромеллозы: гипромеллоза и повидон, гипромеллоза и декстран 60. Показана возможность устранения мешающего влияния гипромеллозы путем разбавления лекарственного средства. Проведены валидационные испытания методик [9,10].

4. Проведено изучение стабильности глазных капель Тимолол-лонг и Искусственная слеза в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний. По результатам исследований произведен выбор первичной упаковки – полиэтиленовые тубик-капельницы вместимостью 1 мл.

Подтверждено, что показатели качества всех исследованных образцов лекарственных средств остаются стабильными при хранении в течение 2-х лет при температуре хранения не выше 25 °С. Полученные данные обосновывают значения показателей качества, включенные в фармакопейные статьи предприятия Республики Беларусь на лекарственные средства Тимолол-лонг и Искусственная слеза.

Изучена стабильность опытных образцов глазных капель во время применения: после вскрытия первичной упаковки глазные капли остаются стабильными по всем физико-химическим и микробиологическим показателям на протяжении 28 дней [5].

5. В результате проведенного клинического исследования доказана терапевтическая эффективность, переносимость и безопасность глазных капель Тимолол-лонг производства РУП «Белмедпрепараты» в лечении первичной открытоугольной глаукомы при курсовом применении в течение 30 суток. Глазные капли Тимолол-лонг обладают менее выраженными побочными эффектами, чем ЛС сравнения Тимолол (РУП «Белмедпрепараты») и Арутимол (Шовен Анкерфарм, Германия).

Доказана терапевтическая эффективность, переносимость и безопасность глазных капель Искусственная слеза производства РУП «Белмедпрепараты» при лечении роговично-конъюнктивального ксероза I и II степени. Глазные капли Искусственная слеза являются безопасными и хорошо переносятся пациентами при курсовом применении в течение 21 суток.

Рекомендации по практическому использованию результатов

В результате проведенных диссертационных исследований разработаны и зарегистрированы новые глазные лекарственные средства Тимолол-лонг и Искусственная слеза [2,5,6,7,8,13,14,15,16].

Методики определения тимолола, сопутствующих примесей, консерванта бензалкония хлорида включены в ФСП РБ 1522-10 «Тимолол-лонг, раствор (капли глазные) 5,0 мг/мл» (разделы «Подлинность», «Сопутствующие примеси», «Количественное определение», «Бензалкония хлорид») [3,4,11].

Методики определения гипромеллозы и декстрана 60, консерванта бензалкония хлорида включены в ФСП РБ 1516-10 «Искусственная слеза, раствор (капли глазные)» (разделы «Подлинность», «Количественное определение», «Бензалкония хлорид») [5,10,12].

На РУП «Белмедпрепараты» организовано промышленное производство лекарственных средств:

1. разработаны и утверждены лабораторный регламент (№ 015-2009), опытно-промышленный регламент (рег. №. 37605353-82-2011) и временная технологическая инструкция (ВТИ-0.4003.03.00-2-0527-006) на производство лекарственного средства «Тимолол-лонг, раствор (капли глазные) 5,0 мг/мл»;

2. разработаны и утверждены лабораторный регламент (№ 007-2010), опытно-промышленный регламент (рег. № 37605353-76-2011) и временная технологическая инструкция (ВТИ-0.4003.03.00-2-0526-005) на производство лекарственного средства «Искусственная слеза (капли глазные)».

При проведении клинических исследований установлена высокая терапевтическая эффективность, переносимость и безопасность глазных капель Тимолол-лонг производства РУП «Белмедпрепараты» в лечении первичной открытоугольной глаукомы. Доказана терапевтическая эффективность, переносимость и безопасность глазных капель Искусственная слеза производства РУП «Белмедпрепараты» при лечении роговично-конъюнктивального ксероза I и II степени.

Глазные капли Тимолол-лонг и Искусственная слеза расширят ассортимент представленных на фармацевтическом рынке Республики Беларусь глазных лекарственных средств и окажут значимую помощь офтальмологам в лечении глаукомы и синдрома сухого глаза.

Список публикаций соискателя

Статьи

1. Парахневич, О.Г. Разработка технологии и оценка качества глазных капель тимолол / О.Г. Парахневич, Т.М. Ермоленко, Т.В. Трухачева // Вестник фармации. – 2009. – № 2 (44). – С. 43–47.

2. Парахневич, О.Г. Разработка состава пролонгированных глазных капель тимолола / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев, Т.М. Ермоленко, Е.В. Литвинова // Вестник фармации. – 2012. – № 1 (55). – С. 45–53.

3. Парахневич, О.Г. Разработка и валидация методик спектрофотометрического и хроматографического определения тимолола в глазных каплях Тимолол-лонг / О.Г. Парахневич, Н.П. Янюк, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2013. – № 2 (60). – С. 53–62.

4. Парахневич, О.Г. Определение сопутствующих примесей в глазных каплях пролонгированного действия на основе тимолола хроматографическими методами / О.Г. Парахневич, Н.П. Янюк, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2013. – № 3 (61). – С. 42–55.

5. Парахневич, О.Г. Состав, технология получения и стандартизация глазных капель для лечения синдрома сухого глаза / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко, А.И. Жебентяев // Вестник фармации. – 2013. – № 3 (61). – С. 21–31.

Материалы конференций

6. Парахневич, О.Г. Разработка состава и технологии производства вязких глазных капель / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы VIII междунар. конф., Минск, 2-3 апр. 2010 г.: в 2 ч. / Изд. центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 2. – С. 165–167.

7. Парахневич, О.Г. Разработка состава и технологии производства глазных капель / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев, Т.М. Ермоленко // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 66-ой науч. сес. ун-та, Витебск, 27-28 янв. 2011 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 39–40.

8. Парахневич, О.Г. Разработка состава, технологии и стандартизация глазных капель «Искусственная слеза» / О.Г. Парахневич, С.А. Будкевич, Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы IX междунар. конф., Минск, 1-2 апр. 2011 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2011. – С. 381–383.

9. Парахневич, О.Г. Стабилизация глазных капель пролонгированного действия и разработка методики определения бензалкония хлорида / О.Г. Парахневич, М.В. Ковалева, Н.А. Дедюшко, А.Л. Рудой, Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы IX междунар. конф., Минск, 1-2 апр. 2011 г. / Изд. центр БГУ; редкол.: В.А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2011. – С. 384–386.

10. Парахневич, О.Г. Разработка эффективных методик контроля качества лекарственного средства Искусственная слеза / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 63-ой итоговой научн.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 20-21 апр. 2011г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: С.А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 177–178.

11. Парахневич, О.Г. Валидация методики количественного определения тимолола в глазных каплях пролонгированного действия / О.Г. Парахневич, Т.В. Трухачева, А.И. Жебентяев, Т.М. Ермоленко // Достижения

фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 67-ой науч. сес. ун-та, Витебск, янв. 2012 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 283-284.

12. Парахневич, О.Г. Разработка технологии получения и стандартизация глазных капель для лечения синдрома «сухого глаза» / О.Г. Парахневич, А.И. Жебентяев, Т.В. Трухачева // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 69-ой науч. сес. сотрудников ун-та, Витебск, 29-30 янв. 2014 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 189–190.

Патенты

13. Капли глазные: пат. 14931 Респ. Беларусь, МПК9 А61К 31/5377, А61К 47/02, А61К 47/18, А61К 47/38, А61К 9/08, А61К 27/06 / Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко, О.Г. Парахневич, А.Л. Рудой, С.И. Адамович; заявитель РУП «Белмедпрепараты». – № а 20100557; заявл. 14.04.2010; опубл. 30.10.2011 // Официальн. бюл. / нац. Центр интелект. собственности. – 2011. – № 5.– С.74.

14. Капли глазные: пат. 15234 Респ. Беларусь, МПК9 А61К 31/717, А61К 31/721, А61К 47/02, А61К 9/08, А61К 27/04 / Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко, О.Г. Парахневич, С.А. Будкевич, С.И. Адамович; заявитель РУП «Белмедпрепараты». – № а 20101158; заявл. 29.07.2010; опубл. 30.12.2011 // Официальн. бюл. / нац. Центр интеллектуальн. Собственности. – 2011. – № 6.– С. 74.

15. Капли глазные: пат. 2431470 Росс. Федерция, МПК А61К 9/08, А61К 31/721, А61К 9/717, А61К 47/02, А61К 27/04 / Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко, О.Г. Парахневич, С.А. Будкевич, С.И. Адамович; заявитель РУП «Белмедпрепараты». – № 20101124449/15; заявл. 17.08.2010; опубл. 20.10.2011 // Бюл. / Федеральная служба по интелект. собственности, патентам и товарным знакам. – 2011. – № 29.

16. Капли глазные: пат. 2443416 Росс. Федерция, МПК А61К 31/41, А61К 31/717, А61К 31/5575, А61К 31/14, А61К 27/02 / Т.В. Трухачева, Т.М. Ермоленко, О.Г. Парахневич, А.Л. Рудой, С.И. Адамович; заявитель РУП «Белмедпрепараты». – № 20101129811/15; заявл. 17.05.2010; опубл. 27.02.2012 // Бюл. / Федеральная служба по интелект. собственности, патентам и товарным знакам. – 2012. – № 6.

РЭЗІЮМЭ

Парахневіч Вольга Георгіеўна

Тэхналогія атрымання і стандартызацыя вочных кропель на аснове палімераў

Ключавыя словы: цімалол, штучная сляза, палімерная кампазіцыя, кроплі вочныя, кантроль якасці, стабільнасць, сухое вока, глаўкома.

Мэта работы: фармацэўтычная распрацоўка склада, тэхналогія атрымання і стандартызацыя вочных кропель на аснове палімераў, якія прадукцуюць развіццё сіндрому сухога вока.

Метады даследавання і апаратура: вісказіметрыя; осмометрыя; абсарбцыйная спектрафотометрыя ў УФ і бачнай галінах; высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія; тонкапластовая храматаграфія; капілярны вісказіметр ($d = 0,84$ мм); міліосмометр-крыскоп МТ-5-02; спектрафотометры СФ-46, Specord M40, SP 8001, вадкасны храматограф «Shimadzu» са спектрафотометрычным дэтэктарам SPD-10AVP.

Атрыманя вынікі і іх навізна: эксперыментальна абгрунтаваны выбар палімерных кампазіцый для ўключэння ў склад вочных кропель бэта-адрэнаблкатар цімалола, а таксама палімерных кампазіцый, якія выступаюць у якасці дзеючых рэчываў «штучнай слязы». Падабраныя збалансаваныя склады дапаможных рэчываў пучем вывучэння іх уплыву на глейкасць, осмоляльнасць, рН і стабільнасць вочных кропель. Распрацаваны і валідзіраваны метадыкі кантролю якасці вочных кропель цімалола на аснове палімернай кампазіцыі гіпрамелозы і павідона і вочных кропель на аснове палімернай кампазіцыі гіпрамелозы і дэкстрана 60. Распрацавана тэхналогія атрымання вочных кропель на аснове палімерных кампазіцый. Праведзена вывучэнне стабільнасці распрацаваных складаў вочных кропель. Дадзена ацэнка тэрапеўтычнай эфектыўнасці, пераноснасці і бяспекі створаных вочных кропель.

Ступень выкарыстання: распрацаваны і зарэгістраваны ў МЗ РБ лекавыя сродкі «Цімалол-лонг, раствор (кроплі вочныя) 5,0 мг / мл» (рэг. вуд. № 1826/11/10) і «Штучная сляза, раствор (кроплі вочныя)» (рэг. вуд. № 1823/11/10). Створаныя лекавыя сродкі ўкаранёны ў вытворчасць на РУП "Белмедпрепараты" і клінічную практыку для прафілактыкі і лячэння глаўкомы і сіндрому сухога вока.

Вобласць прымянення: фармацэўтычная прамысловасць і медыцына.

РЕЗЮМЕ

Парахневич Ольга Георгиевна

Технология получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров

Ключевые слова: тимолол, искусственная слеза, полимерная композиция, капли глазные, контроль качества, стабильность, сухой глаз, глаукома.

Цель работы: фармацевтическая разработка состава, технологии получения и стандартизация глазных капель на основе полимеров, предотвращающих развитие синдрома сухого глаза.

Методы исследования и аппаратура: вискозиметрия; осмометрия; абсорбционная спектрофотометрия в УФ и видимой областях; высокоэффективная жидкостная хроматография; тонкослойная хроматография; капиллярный вискозиметр ($d = 0,84$ мм); миллиосмометр-криоскоп МТ-5-02; спектрофотометры СФ-46, Specord M40, SP 8001, жидкостной хроматограф «Shimadzu» со спектрофотометрическим детектором SPD-10A_{VP}.

Полученные результаты и их новизна: экспериментально обоснован выбор полимерных композиций для включения в состав глазных капель бета-адреноблокатора тимолола, а также полимерных композиций, выступающих в качестве действующих веществ «искусственной слезы». Подобраны сбалансированные составы вспомогательных веществ путем изучения их влияния на вязкость, осмоляльность, рН и стабильность глазных капель. Разработаны и провалидированы методики контроля качества глазных капель тимолола на основе полимерной композиции гипромеллозы и повидона и глазных капель на основе полимерной композиции гипромеллозы и декстрана 60. Разработана технология получения глазных капель на основе полимерных композиций. Проведено изучение стабильности разработанных составов глазных капель. Дана оценка терапевтической эффективности, переносимости и безопасности созданных глазных капель.

Степень использования: разработаны и зарегистрированы в МЗ РБ лекарственные средства «Тимолол-лонг, раствор (капли глазные) 5,0 мг/мл» (рег. уд. № 10/11/1826) и «Искусственная слеза, раствор (капли глазные)» (рег. уд. № 10/11/1823). Созданные лекарственные средства внедрены в производство на РУП «Белмедпрепараты» и клиническую практику для профилактики и лечения глаукомы и синдрома сухого глаза.

Область применения: фармацевтическая промышленность и медицина.

SUMMARY

Parakhnevich Olga Georgiyevna

Production technology and standardization of eye drops on the basis of polymers

Keywords: timolol, artificial tear, polymeric composition, eye drops, quality control, stability, dry eye, glaucoma.

Purpose of the work: pharmaceutical development of eye drops on the basis of the polymers providing prolongation of active ingredients and promoting restoration, stability of a plaintive film.

Research methods and apparatus: viscometry; osmometry; absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions; highly effective liquid chromatography; thin layer chromatography; capillary viscometer ($d = 0,84$ mm); MT-5-02 milliosmometer-cryoscope; SF-46, Specord M40, SP 8001 spectrophotometers, liquid "Shimadzu" chromatograph with spectrophotometric detector SPD-10AVP.

Study results and its novelty: the selection of polymeric compositions for eye drops on the base of beta-adrenoreceptor blocking agent timolol and polymeric compositions as active ingredients of "artificial tear" is experimentally reasoned.

The balanced structures of excipients are picked up by studying of their influence on viscosity, osmolality, pH and stability of eye drops. Techniques of quality control of timolol eye drops on the basis of polymeric composition of hypromellose and povidon and eye drops on the basis of polymeric composition of hypromellose and dextran 60 are developed and validated. Production technology of eye drops on the basis of polymeric compositions is developed. Studying of stability of the developed structures of eye drops is carried out. The assessment of therapeutic efficiency, shipping and safety of developed eye drops is given.

Efficiency: the products "Timolol-long, solution (eye drops) 5,0 mg/ml" (product license № 10/11/1826) and "Artificial tear, solution (eye drops)" (product license № 10/11/1823) were developed and registered in the ministry of Health of republic of Belarus. The developed medicines were introduced into RUE "Belmedpreparaty" and in clinical practice for prevention and treatment of glaucoma and a syndrome of a dry eye.

Field of application: pharmaceutical industry and medicine.

Подписано в печать 10.11.2014. Формат 60×84/16.
Бумага типографическая №2. Гарнитура Times New Roman. Усл. печ. л. 1,45.
Тираж 60 экз. Заказ № 849
Издательство ОУ «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет» ЛИ №02330/453 от 30.12.2013 г.
Отпечатано на ризографе ОУ «Витебский государственный ордена Дружбы
народов медицинский университет», 210023, г. Витебск, пр-т. Фрунзе, 27